EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

JULES COURMONT





LYON
IMPRIMERIE P. LEGENDRE & Cie
Ancienne Maison A. WALTENER
14, rue Bellecordière, 14
—
1900



SECTION I

TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Licencié ès-sciences naturelles (1884).
Docteur en médecine (1891).
Professeur agrégé des Facultés de Médecine (1892).

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT

Préparateur au Laboratoire de médecine expérimentale et comparée (1888-1892).
Chef de travaux adjoint au même Laboratoire (1892-1896).
Chef de travaux au même Laboratoire (depuis 1896).
Chargé d'une Conférence annuelle de Bactériologie pratique.
Chargé, en 1893 et en 1896, de la Conférence de pathologie interne (*Maladies du sang, du foie, des organes respiratoires*).

FONCTIONS HOSPITALIÈRES

Externe des hôpitaux de Lyon (1883).
Interne des hôpitaux de Lyon (1887).
Médecin des hôpitaux de Lyon (1896).

RÉCOMPENSES ET DISTINCTIONS

Lauréat de la Faculté de Lyon (Médaille d'argent) (1891).
Lauréat de l'Institut (Acad. des sciences). Prix Bréant (1899).
Officier d'Académie (1896).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société des Sciences Médicales de Lyon (1891).
Membre correspondant de la Société de Biologie (1894).
Vice-président de la Section d'Hygiène et de Médecine publique de l'Association pour l'avancement des sciences. Congrès de St-Etienne (1897).
Rapporteur de la même Section au même Congrès (1897).
Président de la même Section (Hygiène et Médecine publique). Congrès de Nantes (1898).
Délégué par la Section d'Hygiène au Comité permanent de l'Association pour l'avancement des Sciences (depuis 1898).

FONCTIONS DIVERSES

Membre du Comité de rédaction de la *Province Médicale* (depuis 1891).
Membre du Comité de rédaction du *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* de Bouchard et Chauveau (depuis 1899).
Membre de la *Commission départementale de vaccine du Rhône* (depuis 1897).
Sous-directeur de l'*Institut bactériologique de Lyon et du Sud-Est* (depuis 1900).

SECTION II

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Les travaux scientifiques, que je vais analyser, ont été, en grande majorité, effectués dans le laboratoire du Professeur Arloing, sous le contrôle et avec les conseils de ce Maître.

Ils ont trait plus particulièrement à la *Médecine expérimentale*, spécialement à la Bactériologie. La Bactériologie a été envisagée, par nous, comme une science dont les limites dépassent de beaucoup l'étude du microbe lui-même ; les effets des toxines microbiennes ou organiques, les propriétés thérapeutiques des sérums ont été l'objet de nos recherches constantes.

La plupart de ces travaux, outre leur intérêt bactériologique pur, ont un rapport étroit avec les questions intéressant *l'Hygiène* et la *Pathologie générale*. Nous croyons cependant préférable de ne pas scinder les sujets, suivant les applications diverses auxquelles ils peuvent conduire.

Nous grouperons donc, autant que possible, nos analyses en chapitres répondant aux diverses maladies étudiées. Chacun de ces chapitres sera subdivisé, suivant le nombre de points abordés concernant chacune de ces maladies. Nous terminerons par quelques chapitres ayant trait à des publications d'Hygiène appliquée, de Pathologie générale ou à des recherches diverses.

CHAPITRE PREMIER

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE

Précis de Bactériologie pratique.

1. — *Collection Testut.* 1897, in-18, 475 pages, 235 figures.

Ce Précis a pour but de mettre la bactériologie pratique à la portée des étudiants. Il est le résumé d'une expérience de plus de 10 ans. Il offre, à chaque page, l'empreinte des enseignements de l'école lyonnaise : il est aussi personnel que peut l'être un précis. Manipulations spéciales, appareils nouveaux y sont décrits à côté des méthodes classiques. 235 figures, presques toutes originales, aident à la compréhension du texte.

Ce précis n'est pas un simple livre technique; j'ai cherché à *expliquer* chaque méthode, à donner la raison d'être de chaque procédé. Pour ce faire, j'ai dû allier, très intimément, *la théorie* à la *pratique*, citer continuellement des exemples empruntés aux principaux microbes pathogènes. Plusieurs chapitres sont entièrement nouveaux et ne se retrouvent dans aucun autre traité élémentaire. Je cite : *Les Produits solubles microbiens ; La Création artificielle de l'immunité; Le Diagnostic et Pronostic des maladies infectieuses par les méthodes bactériologiques ; La Sérothérapie, etc.*

Cet ouvrage comble donc une lacune. L'étudiant y trouve une technique complète, et suffisamment de théorie pour s'intéresser à la bactériologie.

De l'influence de certains microbes aérobies sur la conservation et la végétation des anaérobies (avec M. Nicolas).

2 — *Arch. de Physiologie*, juillet 1894.

Un anaérobie (le *vibrion septique*) peut végéter dans un bouillon exposé à l'air, s'il est mélangé à certains microbes, très aérobies, qui accaparent tout l'oxygène. Il faut, pour cela, que ces derniers ne fabriquent pas de produits solubles arrêtant la végétation du vibrion septique, comme cela a lieu si on emploie des aérobies cependant aussi avides d'oxygène

que le *bacillus subtilis* ou le *staphylocoque pyogène*. Il y a donc deux conditions pour réaliser l'expérience. Un *diplocoque* les remplissait. Il est possible que, dans la nature, des anaérobies végètent et se conservent ainsi.

Atténuation de la Bactéridie par des principes microbiens. — Origines de ces principes (avec M. Charrin).

3 — *Société de Biologie.* — 11 Mars 1893.

On saigne des lapins neufs et des lapins en pleine infection *pyocyanique*. On sème du *Bacillus anthracis* dans ces deux sérums. Les cultures en sérum de pyocyanisés sont moins virulentes. Ainsi s'explique l'antagonisme du virus pyocyanique et du virus charbonneux. Hypothèses sur l'origine de ces substances atténuantes.

CHAPITRE II

TUBERCULOSE

TUBERCULOSES DUES A DES MICROBES AUTRES QUE LE BACILLE DE KOCH

L'organisme édifie des tubercules autour de corps inertes, autour d'animaux ou de végétaux assez supérieurs, autour de microbes. On doit appeler *pseudo-tuberculoses* celles qui ne sont pas réinoculables en séries, et *tuberculoses vraies* celles qui, renfermant leur microbe producteur, sont indéfinitivement réinoculables. Le bacille de Koch est le plus répandu des bacilles tuberculeux, surtout chez l'homme et le bœuf; il n'est pas le seul.

***Chez le bœuf*:**

Nous avons retrouvé une semblable tuberculose, à deux reprises, chez le bœuf.

A. — Etude sur une nouvelle tuberculose bacillaire d'origine bovine.

4. — *Société de Biologie* 16 mars 1889.
5. — » » 20 juillet 1889.
6. — *Académie des Sciences* 22 juillet 1889.
7. — *Etudes sur la tuberculose* p. 477, 1890 (avec une planche en couleurs).

Cette étude remonte à 1889. A cette époque, la question des tuberculoses microbiennes, autres que celle de Koch, était à peine ébauchée. Les expériences de Toussaint étaient oubliées. Malassez et Vignal avaient fini par trouver des bacilles de Koch dans leurs lésions zoogléiques. On ne connaissait que la tuberculose (dite, à tort, pseudo-tuberculose) du lapin, du cobaye et des poules (Nocard, Eberth, Charrin et Roger, Dor, etc.). Aucun cas n'avait été vu chez le bœuf ou chez l'homme.

Le nouveau bacille tuberculeux, que j'ai décrit, provenait de lésions typiques de

tuberculose bovine (pommelière) envoyées de l'abattoir de Lyon, sans que leur aspect ait paru anormal au vétérinaire. Ces lésions ne contenaient pas de bacilles de Koch, mais un bacille facilement cultivable, sans réaction colorante spéciale. L'inoculation des cultures de ce microbe a donné les résultats suivants. Le cobaye est toujours tué, mais n'offre de lésions tuberculeuses que si la culture est âgée de 20 à 30 jours; le bacille est donc constamment pathogène pour le cobaye, mais n'est *tuberculigène* qu'à une certaine période de son évolution. Ce n'est pas une question d'atténuation, car les cobayes peuvent mourir tuberculeux en 5 jours, et survivre 50 jours sans tubercules. Il est probable que *ce microbe ne fabrique qu'à un moment donné des substances solubles capables d'irriter les tissus dans le sens tuberculigène.* On peut également tuberculiser le lapin. Fait encore plus intéressant, *le bacille qui est arrivé au point voulu pour tuberculiser telle espèce, ne l'est pas pour telle autre*; ainsi, la culture de 20 jours tuberculise le cobaye et tue le lapin sans lésions apparentes. A une autre période de son évolution, la culture tuberculisera le lapin, mais tuera le cobaye sans tubercules. Age de la culture, espèce animale inoculée sont deux facteurs de la réussite. Cette particularité s'observe même lorsqu'on inocule les bacilles contenus dans les tubercules. Les tubercules du cobaye se reproduisent en séries sur le cobaye et le rat blanc, ils tuent le lapin sans lésions; les tubercules du bœuf ou du lapin se reproduisent sur le lapin, mais tuent le cobaye sans lésions. Ces faits sont très curieux. Il faut les rapprocher des découvertes, plus récentes, faites avec le bacille de Koch. On sait, actuellement, que le bacille de Koch (aviaire) peut tuer le lapin et le cobaye sans lésions macroscopiques; on sait que certaines affections humaines (adénies, entre autres) peuvent être dues à des bacilles de Koch, sans présenter de tubercules apparents. Il faut donc distinguer, pour un microbe donné, son pouvoir pathogène général et son aptitude tuberculigène.

Les tubercules expérimentaux obtenus contiennent des *cellules géantes.* Une planche en couleur représente le bacille et ses lésions (5 figures).

Notre tuberculose se distingue de celle de Koch à un examen, même superficiel, du cobaye. Cet animal présente de la généralisation tuberculeuse en 5 à 8 jours, au lieu de 2 mois; il n'offre pas de traînée lymphatique tuberculeuse entre le point inoculé et les viscères.

La découverte d'une pareille tuberculose bovine offre un très grand intérêt, au point de vue de *l'hygiène alimentaire de l'homme.* Mon bacille se trouve, en effet, en très grande abondance *dans le sang* des animaux tuberculeux. La viande du bœuf, qui a servi de point de départ à mes expériences, et dont les seuls organes pulmonaires avaient été saisis, a été consommée à Lyon. Nous verrons plus loin que l'homme est susceptible de prendre une pareille tuberculose. Combien de personnes la viande de ce bœuf a-t-elle contaminées ? Si la pommelière, due à des bacilles autres que le bacille de Koch, est reconnue fréquente, ce sera un puissant argument pour la saisie totale des bœufs tuberculeux.

Les affirmations précèdentes reposent sur plus de 150 autopsies.

Voir plus loin (page 46) l'étude des *Produits solubles favorisants* fabriqués par ce bacille tuberculeux.

B. Sur une tuberculose strepto-bacillaire d'origine bovine (avec M. Nicolas)

8. — *Arch. de Parasitologie*, janvier 1898. (avec 12 figures)

J'avais toujours eu l'intention de rechercher la fréquence de la tuberculose bovine précédente. Je n'ai pu le faire. Cependant cette fréquence doit être relativement assez grande. Depuis mes premières publications, Leroy (1894) a décrit un cas analogue. Parietti a également obtenu une tuberculose atypique en inoculant le lait d'une vache suspecte de tuberculose. Enfin, nous devons à M. Jourdan, vétérinaire à Grenoble, les matériaux de la présente étude.

Il s'agissait d'un cas de tuberculose intestinale. 35 cobayes, nourris avec ces lésions moururent tuberculeux. Il n'y avait pas de bacilles de Koch. Nous avons isolé, et minutieusement décrit, un *strepto-bacille* tuberculeux. Ce microbe n'est pas identique au précédent, il ressemble plutôt à ceux décrits par Paul Courmont (1897-98) et par nous-même (voir plus loin 10, 11 et 12) dans des cas de tuberculose humaine. Les cultures, inoculées au cobaye, le rendent toujours tuberculeux, quel que soit l'âge de la culture. Il y a une traînée lymphatique tuberculeuse. On ne peut donc confondre, même macroscopiquement, ces lésions avec celles produites par mon premier bacille tuberculeux. La marche de l'infection est 6 fois plus rapide que celle de la tuberculose de Koch.

Un fait à rapprocher de ceux énoncés plus haut est le suivant : les tubercules du lapin, pas plus que la culture provenant de ceux-ci, ne sont virulents pour le cobaye. C'est encore le lieu de rappeler que le bacille aviaire, au sortir des lésions de la poule, est peu virulent pour les mammifères et réciproquement.

L'ingestion de culture donne une très belle tuberculose au lapin et au cobaye.

Les lésions expérimentales, soigneusement examinées au microscope, ne diffèrent pas de celles produites par le bacille de Koch. Il n'y a pas de cellules géantes.

12 figures aident à la compréhension du texte.

Comme le bacille précédent, ce dernier est très abondant *dans le sang*. Les viandes de bœufs atteints de cette tuberculose présentent donc les mêmes dangers, au point de vue de l'hygiène alimentaire. La contagion par ingestion est facile. Le bacille est, en outre, présent dans les matières diarrhéiques, éliminées par les ulcérations intestinales.

Chez le cobaye :

La tuberculose atypique du cobaye est classique. Elle est épidémique. Je l'ai étudiée comparativement avec un cas de tuberculose atypique humaine (voir 10, 11, 12).

Chez l'homme :

Sur deux cas de tuberculose humaine atypique

9. — *Congrès de la Tuberculose*, p. 409, Paris, 1893.

Les tuberculoses humaines sans bacilles de Koch. — Deux cas nouveaux (Avec MM. Nicolas et Bonnet.)

10. — *Congrès de Nantes*, août 1898.
11. — *Congrès de la Tuberculose*, Berlin, mai 1899.
12. — *Revue de la Tuberculose* (à l'impression) 1900. (Figures)

Les précédentes recherches ont, depuis longtemps, attiré mon attention sur la possibilité de cas humains analogues. La question est très importante. Le bœuf, le lapin, la poule sont des animaux alimentaires, et susceptibles d'avoir, dans le sang, des bacilles tuberculeux très dangereux. L'homme est-il sensible à ceux-ci? Kouskow, Hayem, Charrin ont publié des observations de tuberculose humaine sans bacilles de Koch, toutefois ils n'ont pu isoler un autre microbe tuberculigène. Du Cazal et Vaillard, Hayem et Lesage ont étudié des microbes spéciaux retirés d'affections qui ne sont pas des tuberculoses classiques.

Mes *deux premiers cas* (9) ont été découverts par l'examen méthodique de trente phtisiques de mon service hospitalier. Les lésions ne contenaient *pas de bacilles de Koch*. Elles produisaient très rapidement, sur le cobaye, de la généralisation tuberculeuse, sans tuméfaction lymphatique. Ce n'était pas de la tuberculose de Koch, mais je ne pus isoler le bacille.

Postérieurement (1898) Paul Courmont a isolé d'une hydarthrose tuberculeuse un microbe se rapprochant beaucoup de celui que j'ai décrit plus haut avec Nicolas (8).

Mes *deux derniers cas* (10, 11, 12) ont trait : 1° à une granulie généralisée ; 2° à une tuberculose pulmonaire compliquée de mal de Pott, de kyste suppuré du coude, de ganglions caséeux. Le second est très remarquable. Le diagnostic a été fait *pendant la vie*, grâce à l'absence de bacilles de Koch dans les crachats, aux effets de l'inoculation de ceux-ci au cobaye, et à la présence d'un strepto-bacille dans ces mêmes crachats. Aussi l'autopsie a-t-elle été faite avec soin, le bacille de Koch cherché partout sans succès, les lésions coupées et examinées, sans parler de l'expérimentation.

L'histologie des lésions humaines était classique, avec cellules géantes.

Dans ces deux cas, j'ai isolé un *strepto-bacille* tuberculeux, voisin de celui décrit plus haut avec Nicolas, chez le bœuf (8), et de celui de Paul Courmont trouvé chez l'homme. J'ai comparé ce bacille avec *celui de la tuberculose atypique du cobaye*. Ces deux microbes diffèrent sensiblement (culture dans le lait et sur artichaut).

On ne peut objecter que les lésions humaines contenaient à la fois le bacille de Koch et le strepto-bacille surajouté comme infection secondaire. En effet, aucune lésion humaine ne présentait de bacilles de Koch, toutes (aussi bien pulmonaires que ganglionnaires) contenaient le strepto-bacille. Enfin, les ganglions inguinaux des premiers cobayes inoculés, soigneusement examinés, n'avaient pas de bacilles de Koch, qui auraient dû être présents, en cas d'association microbienne.

En somme : La tuberculose due à des bacilles différents du bacille de Koch existe chez le *bœuf* et chez l'*homme*. Chez ce dernier elle a souvent une marche rapide. Ces bacilles existent dans le sang et tuberculisent facilement par ingestion. Il est à désirer qu'on recherche la fréquence de ces tuberculoses.

CARACTÈRES DES CULTURES DE BACILLES DE KOCH

Conservation de la virulence des cultures de tuberculose humaine (avec M. Nicolas)

13. — *Congrès de Médecine*, p. 493, Lyon, 1894.

Ces cultures sont encore virulentes au bout de 8 mois.

On trouvera plus loin (22, 23) les discussions sur les caractères des cultures de tuberculose humaine ou aviaire.

TUBERCULOSES A BACILLES ATTÉNUÉS

On sait, depuis Arloing, et le fait, bien que contesté, est certain, que les tuberculoses périphériques sont dues, le plus souvent, à des bacilles *atténués*. On peut faire le *pronostic expérimental* d'une lésion, en l'inoculant comparativement au lapin et au cobaye. Si les bacilles de la lésion sont atténués, le lapin ne se tuberculise pas, *en deux mois*. C'est en partant de ces idées que j'ai réalisé les expériences suivantes.

De la production, chez le lapin, de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intraveineuse de bacilles tuberculeux aviaires atténués (avec M. L. Dor).

14. — *Soc. de Biologie*, 8 novembre 1890.
15. — — 21 février 1891.
16. — *Acad. des Sciences*, 10 novembre 1890.
17. — *Etude de la Tuberculose*, (p. 288) 1891, avec 2 planches en couleur.

Nous inoculons une grosse dose (4 gouttes à 1/2 c.c.) de bacilles aviaires *atténués* dans la veine auriculaire de 5 lapins. Ces lapins sont conservés *sans aucun traumatisme*. Le *microbisme* reste *latent* pendant 5 mois. Vers cette époque, 14 tumeurs blanches apparaissent sur ces 5 lapins. A l'autopsie, les *organes viscéraux sont intacts*. Les *arthropathies* sont l'image fidèle des tumeurs blanches humaines, cliniquement et anatomiquement (fongosités, destruction des cartilages, tubercules intraosseux, grains riziformes, etc). Le début avait eu lieu par la *synoviale*.

Huit figures explicatives accompagnent le texte.

Ces lésions, uniquement périphériques, sont bien le fait de l'*atténuation* des bacilles, et non du petit nombre de ceux-ci. L'inoculation avait été abondante. En outre ces mêmes bacilles ayant recupéré leur virulence, inoculés au lapin, *à plus faible dose*, engendrèrent de la tuberculose *généralisée*.

Les synoviales articulaires sont un tissu de moindre résistance, suffisant à l'implantation d'un virus tuberculeux trop atténué pour produire des lésions viscérales.

Récemment, le rôle du traumatisme dans la localisation périphérique de la tuber-

culose, classique depuis les expériences de Max Schuller, a été battu en brèche par Lannelongue et Achard, Friedrich. Les facteurs de cette localisation sont autres. Le principal réside dans l'atténuation du virus.

Sur les degrés de la virulence du lupus (avec M. Arloing.)

18. — *Congrès de la Tuberculose*, p. 480, Paris, 1893.

Le lupus est une tuberculose en général peu infectante. Trois cas qui ne tuberculisèrent même pas le cobaye (comme Leloir a montré que cela arrivait le plus souvent), un 4e cas où de la matière tuberculeuse de lupus tuberculisa *lapins* et cobayes. Le pronostic de ce cas est sombre. C'est une exception qui montre l'utilité du pronostic expérimental.

De la tuberculose pulmonaire à bacilles atténués. — Méthode de pronostic expérimental (avec M. Denis).

19. — *Congrès de Médecine*, Lyon, p. 518, 1894.
20. — *Revue de la Tuberculose*, p. 289, 1897.
21. — *Thèse de Denis*, Lyon, 1894.

La tuberculose chirurgicale est due, *en général*, à des bacilles atténués, tandis que la tuberculose viscérale est presque toujours le fait de bacilles virulents. Tous les *intermédiaires* peuvent se rencontrer. De même qu'il y a des tuberculoses chirurgicales virulentes. (Arloing et voir ci-dessus, 18), il y a des *tuberculoses pulmonaires à bacilles atténués*. Ne pourrait-on pas appliquer la méthode pronostique d'Arloing, en inoculant les crachats comparativement au lapin et au cobaye? C'est ce que nous avons fait. Il existe des observations de tuberculose pulmonaire lente, retentissant peu sur l'état général, compatible avec une bonne santé relative, et dont les bacilles ne tuberculisent pas le lapin. C'est une véritable *scrofule du poumon*. L'expérimentateur peut faire ce pronostic.

Quatre observations.

La non tuberculisation du lapin tient bien à *l'atténuation* des bacilles, et non à leur petit nombre, puisque les lésions de premier passage sur le cobaye, qui contiennent beaucoup de bacilles, peuvent ne pas encore tuberculiser le lapin.

TUBERCULOSE DES MAMMIFÈRES ET DES OISEAUX

Sur les rapports de la tuberculose des mammifères et de la tuberculose aviaire (avec M. L. Dor).

22. — *Congrès de la tuberculose*, p. 119, Paris, 1891, (avec 2 planches).
23. — *Semaine Médicale*, revue générale, 6 septembre 1893.

La question de l'*unité* ou de la *dualité* des bacilles de Koch, suivant qu'ils proviennent de mammifères ou d'oiseaux, à beaucoup passionné les esprits.

Elle a, outre son intérêt théorique, une grosse importance au point de vue hygiénique.

Les foies de volailles tuberculeuses sont gras et fourmillent de bacilles. Peut-il y avoir là matière à contagion humaine?

L'unité avait été proclamée par Koch lui-même, dès 1882. De 1888 à 1890, presque tous les expérimentateurs devinrent dualistes (Rivolta, Maffucci, Koch, Straus). Au mois de juillet 1891, nous apportions au Congrès, L. Dor et moi, les résultats de nos expériences, et nous soutenions l'unité de l'espèce bacillaire. Nous nous rencontrâmes avec Cadiot, Gilbert et Roger. Grancher et H. Martin se rangèrent du côté uniciste. Mais, la grande majorité des bactériologistes, Straus spécialement, resta dualiste. Voici quelles étaient nos raisons, reposant sur des faits diamétralement opposés à ceux annoncés par Straus.

1° Les différences d'aspect macroscopique des cultures de tuberculose des mammifères et de tuberculose aviaire sont secondaires. On peut observer des cultures aviaires ayant l'aspect des cultures de mammifères et réciproquement.

2° L'inoculation de la tuberculose aviaire au lapin peut, comme celle de la tuberculose de mammifères, donner des tubercules (type Villemin); l'inoculation de la tuberculose des mammifères peut, comme celle de la tuberculose aviaire, tuer le lapin sans tubercules (type Yersin).

3° L'inoculation de la tuberculose aviaire au cobaye peut produire une généralisation tuberculeuse classique.

4° L'inoculation de la tuberculose aviaire au chien, peut engendrer des tubercules comme la tuberculose des mammifères (Richet et Héricourt).

5° L'inoculation de la tuberculose des mammifères aux poules peut tuberculiser ces animaux, surtout par la voie sous-cutanée. L'ingestion est infidèle.

6° La tuberculine, obtenue avec des bacilles humains, agit sur des lésions humaines, bovines ou aviaires (Arloing, Rodet et J. Courmont); la tuberculine aviaire agit de même sur les lésions humaines (Babès, Roux).

Ces conclusions reposaient sur plus de 150 expériences et étaient appuyées de huit figures explicatives. Elles nous ont conduit à soutenir énergiquement *l'unité de l'espèce : bacille tuberculeux de Koch*, se subdivisant en *deux simples variétés : des mammifères* et *aviaire*.

Nous avons, en outre, cherché à expliquer les divergences qui séparaient nos résultats de ceux des autres auteurs, et spécialement de Straus. Pourquoi avions-nous eu des succès lorsque d'autres avaient eu des échecs? Parce que nous avions inoculé, en grande majorité, des *cultures*, tandis que les autres expérimentateurs avaient inoculé directement des *lésions*. Le bacille *s'adapte* au milieu organique dans lequel il vit. Une lésion aviaire a grand peine à tuberculiser les mammifères et réciproquement. Au contraire, les cultures provenant de ces lésions perdent l'adaptation et peuvent tuberculiser, indifféremment, mammifères et oiseaux. Ainsi nous tuberculisons 150 mammifères avec une culture aviaire, et nous ne réussissons pas, en inoculant aux mammifères les lésions obtenues sur des poules avec la même culture. *Un seul passage par la poule avait suffi à faire perdre à une culture aviaire la propriété qu'elle avait depuis cinq ans de tuberculiser des mammifères*. Cette question *d'adaptation*, que nous avons bien mise en relief, est la clef des divergences.

Actuellement, l'unité d'espèce des deux bacilles est universellement admise. Straus, lui-même, a décrit le bacille aviaire dans son livre : *La tuberculose et son bacille*. Dernièrement, Nocard apportait à notre théorie de l'adaptation l'appui de ses expériences;

en cultivant du bacille humain dans un sac de collodion, placé dans le péritoine de la poule, on le transforme en bacille aviaire. Nicolas a transformé des bacilles humains en cultures de ressemblance aviaire. On a noté des cas humains contenant des bacilles aviaires, etc, etc.

Tuberculose osseuse chez les poules (avec M. L. Dor).

24. — *Soc. de Biologie*, 4 juillet 1891.

Premier exemple de tuberculose osseuse expérimentale chez la poule.

PRODUITS SOLUBLES VACCINANTS DU BACILLE AVIAIRE

De la vaccination, contre la tuberculose aviaire ou humaine, avec les produits solubles du bacille tuberculeux aviaire (avec M. L. Dor).

25. — *Société de Biologie*, 22 novembre 1890.
26. — — 6 décembre 1890.
27. — *Congrès de la Tuberculose*, Paris, p. 651, 1891.
28. — *Arch. de Med. expérimentale* p. 746, 1891.

Le produit de la filtration de cultures liquides, de bacilles aviaires, possède des propriétés vaccinantes contre le bacille aviaire et, même, dans certains cas, contre le bacille humain.

Tous nos *lapins* ayant reçu, par une voie quelconque (sang, tissu conjonctif, péritoine), le liquide vaccinal, ont mieux résisté que les lapins témoins à l'inoculation, dans le sang, de *bacilles aviaires*. Dix témoins sont morts rapidement. Sur 36 vaccinés :

9 ont complètement résisté ;
15 sont morts tardivement avec une forme chronique ;
12 sont morts avec une forme aiguë, bien que plus lentement que les témoins.

Sept mois plus tard : 4 des lapins vaccinés et survivants ont été inoculés avec de la *tuberculose humaine virulente*, et ont complètement résisté.

Seuls, les *cobayes* vaccinés par la voie sanguine ont acquis l'immunité contre le bacille aviaire. Aucun n'a pu résister à la tuberculose humaine.

Le liquide provenant de la filtration de cultures virulentes est très toxique ; celui de cultures atténuées est aussi vaccinant et n'est pas toxique ; il doit être préféré.

Ces expériences sont importantes. Elles ont été faites en mars 1890, c'est-à-dire avant la publication des travaux de Koch sur la tuberculine. Elles se placent à côté d'expériences analogues de Richet et Héricourt.

ETUDES SUR LA TUBERCULINE PRIMITIVE DE KOCH

Sur la vaccination antituberculeuse.

29. — *Province Médicale*, 29 novembre 1890.

Cette revue critique a été écrite en novembre 1890, pendant la période d'enthousiasme pour la tuberculine. M'appuyant sur des raisons théoriques, et sur la communication même de Koch, j'émettais des doutes sur la valeur curative de la tuberculine.

Koch et Virchow.

30. — *Province Médicale*, 17 janvier 1891.

Revue critique à propos des autopsies faites par Virchow de malades traités par la tuberculine.

Histoire de 4 malades traités par la tuberculine (avec M. Bondet).

31. — *Soc. des Sciences Médicales*, 8 avril 1891.
32. — *Province Médicale*, mars 1891.

Il s'agit de 4 malades, traités par la tuberculine, dans le service du Pr Bondet, dont j'étais l'interne. Ces 4 observations, très détaillées, sont relatées dans des *Leçons* du Pr Bondet que j'ai rédigées. L'effet a été désastreux. Les 4 malades sont morts. Une des autopsies put être faite ; elle montra une granulie généralisée chez un homme atteint, avant le traitement, uniquement de mal de Pott. Les coupes de ces pièces figurent dans le mémoire expérimental suivant (34).

Etude expérimentale sur la Tuberculine de Koch (avec MM. Arloing et Rodet).

33. — *Congrès de la Tuberculose*, Paris, juillet, 1891.
34. — *Annales de l'Université de Lyon*, tome VI, fasc. I (Avec 8 planches en couleurs).

Longue série de recherches, faite sur la demande du Conseil des professeurs de la Faculté de Lyon. Les conditions expérimentales ont été aussi variées que possible. L'histologie des lésions a été très soignée. Huit planches en couleurs ornent le mémoire des *Annales* (100 pages). Ce travail est de beaucoup le plus complet qui ait été fait sur la tuberculine, Koch n'ayant jamais publié ses expériences.

I. — Effets physiologiques. — La tuberculine, injectée à des animaux sains (chien, bœuf, chèvre, mouton, cobaye, lapin), est très peu toxique, même à des doses assez considérables (2cc dans le sang d'un chien). *L'étude graphique* n'a pas enregistré de troubles manifestes. L'administration répétée de doses médicinales a produit fréquemment, chez le lapin et le cobaye, une intoxication chronique mortelle.

II. — Valeur diagnostique. — La propriété d'élever la température des sujets tuberculeux, auxquels on l'injecte, est certainement la plus précieuse de la tuberculine. On peut ainsi faire un diagnostic de l'existence probable de la tuberculose. Cependant, la valeur diagnostique de la réaction n'est pas absolue. Pour l'espèce bovine, spécialement, nous avons montré que des bouvillons, reconnus sains à l'autopsie, peuvent réagir, et que des vaches *très tuberculeuses* ne réagissent pas. Le fait est aujourd'hui classique. Nous n'avons pas eu l'occasion d'expérimenter sur des vaches moyennement tuberculeuses, c'est-à-dire sur celles où la tuberculine rend actuellement les plus grands services diagnostiques à la médecine et à la police sanitaire vétérinaires.

Nous avons noté l'accoutumance aux injections répétées de tuberculine.

III. — Valeur curative. — Des bœufs, lapins, cobayes, atteints les uns de *tuberculose humaine* (virulente ou atténuée), les autres de *tuberculose bovine*, d'autres enfin de *tuberculose aviaire* ont été traités par des injections de tuberculine, les uns hâtivement, d'autres tardivement. Dans presque tous les cas la tuberculine a hâté la mort (surtout pour les bœufs très tuberculeux), et occasionné une généralisation anormale de la tuberculose.

IV. — Histologie pathologique des lésions provenant d'animaux traités par la tuberculine (homme, bœuf, lapin, cobaye).

On note, dans les poumons : 1° une congestion inusitée, surtout au voisinage des tubercules ; 2° une inflammation interstitielle et épithéliale s'étendant parfois assez loin des tubercules ; 3° de la dégénérescence hyaline de l'épithélium et de l'exsudat alvéolaire ; 4° une éruption de tubercules jeunes, causés par le traitement. Les reins, même non tuberculeux, sont atteints de néphrite parenchymateuse.

V. — Valeur préventive — Chez des bœufs, lapins, cobayes, inoculés ensuite avec des bacilles *humains, bovins, aviaires*, l'administration préalable de la tuberculine a, au contraire, prédisposé.

VI. — Virulence des lésions humaines provenant de tuberculeux qui avaient cessé de réagir à la tuberculine. — Très virulentes, tuant le cobaye dans les délais habituels.

En somme : la découverte de Koch se réduit, au point de vue utilitaire, à la possibilité de faire un diagnostic probable de la tuberculose par injections sous-cutanées de tuberculine.

ÉTUDES SUR LA TUBERCULINE T R DE KOCH

Réflexions à propos de la nouvelle tuberculine de Koch.

35. — *Province Médicale*, 10 avril 1897.

Etude expérimentale sur la tuberculine TR (avec MM. Arloing et Nicolas).

36. — *Congrès de la Tuberculose*, p. 500, Paris, 1898.

La publication de Koch offre des contradictions que j'ai mises en relief (35).

Nous avons entrepris, pour la tuberculine TR, la même étude expérimentale que pour

l'ancienne tuberculine. La tuberculine TR n'a manifesté, entre nos mains, *aucune propriété préventive, aucune propriété curative.* Elle paraît favoriser l'extension de l'adénite spécifique dans la région injectée. Elle est certainement, en tous cas, moins dangereuse que l'ancienne pour les tuberculeux. Elle est débarrassée des produits hyperthermisants, vaso-dilatateurs, vaso-paralytiques, toxi cardiaques et nauséeux qui se rencontrent dans les cultures de bacille de Koch. L'*étude graphique* de ses effets montre simplement un peu de ralentissement du cœur.

En somme: aucune des propriétés annoncées par Koch.

ÉTUDE DES SUBSTANCES SOLUBLES DES TUBERCULES

Sur la toxicité des substances solubles élaborées par le poumon humain tuberculeux.

37. — *Congrès de la Tuberculose*, p. 478. Paris 1893.

Des poumons cavitaires sont hachés, macèrent dans l'eau à 0° ; le tout est filtré à travers la bougie Chamberland. Le liquide est injecté dans la jugulaire du chien sur lequel on prend des *tracés graphiques.* Effets immédiats à peu près nuls. Effets consécutifs nuls, même avec une dose de 1 c. c. par 43 gr. de poids vif.

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PAR LES BADIGEONNAGES DE GAÏACOL

Granulie traitée et guérie par les badigeonnages de gaïacol.

38. — *Soc. des Sciences Médic.*, 4 novembre 1893.

Quatrième observation de granulie traitée par les badigeonnages gaïacolés.

39. — *Soc des Sciences Médic.*, 29 novembre 1893.

Effet des badigeonnages cutanés de gaïacol chez les tuberculeux.

40. — *Province Médicale* 9 décembre 1893.

Sciolla a préconisé les badigeonnages cutanés de gaïacol dans le traitement de la tuberculose. Bard, avec cette méthode, améliora une granulie, et nota des effets nocifs sur les cavitaires. J'ai traité plusieurs tuberculeux par ce procédé. Voici mes conclusions : 1° Chez tout tuberculeux la température rectale est abaissée pendant 4 heures ; 2° L'effet est nuisible pour les cavitaires avancés ; 3° les effets sont bienfaisants et durables chez *certains* tuberculeux fébriles (granuliques ou scléreux) qui sont, pour le moins, transformés en malades apyrétiques. 4 observations.

Cette méthode de traitement mérite de fixer l'attention. Bosc a obtenu ultérieurement des résultats analogues.

Traitement de la tuberculose expérimentale par les badigeonnages cutanés de gaïacol (avec M. Nicolas).

41. — *Congrès de Médecine*, p. 539, Lyon, 1894.
42. — *Province Médicale*, février, 1895.

Etude entreprise, à la suite des observations précédentes, sur le *cobaye* tuberculeux. L'abaissement immédiat, parfois considérable (jusqu'à 3° et 4°), est constant. Il n'y a pas d'abaissement durable ; en 2 heures la température est remontée, et parfois plus haut, qu'avant le badigeonnage. Le gaïacol se retrouve dans les urines. Ce traitement paraît plutôt nuisible au cobaye tuberculeux.

Les améliorations obtenues chez l'homme ne tiennent donc pas à des propriétés spécifiques du gaïacol vis à vis de la tuberculose, mais, plus probablement, à la régulation thermique qui s'observe chez l'homme, et manque chez le cobaye. L'organisme apyretique se défend mieux par ses seuls moyens naturels.

PUBLICATIONS DIVERSES

43. — **Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies**, par M. Arloing, recueillies par J. Courmont, Paris, 1892, 500 pages, 52 figures.

J'ai rédigé les leçons sur la tuberculose, professées, en 1891, par M. Arloing. On trouvera, dans ce volume, des leçons spéciales sur la plupart des sujets précédemment analysés : *tuberculose à bacilles atténués, tuberculose aviaire et humaine, étude de la tuberculine, tuberculoses microbiennes autres que celle de Koch*, etc. On y trouvera trois leçons sur la tuberculose au point de vue de l'*hygiène alimentaire*.

Cobaye inoculé avec le produit d'une endocardite tuberculeuse.

44. — *Soc. des Sciences Médicales*, avril 1894.

Tubercules cérébraux chez un cobaye.

45. — *Soc. des Sciences Médicales*, avril 1894.

Le Congrès de Berlin pour combattre la tuberculose considérée comme maladie populaire.

46. — *Province Médicale*, juin 1899.

CHAPITRE III

TÉTANOS

Mes recherches sur le tétanos ont été poursuivies avec la collaboration constante de mon ami M. Doyon.

Elles ont donc été effectuées dans les laboratoires de M. Arloing et de M. Morat. La partie histologique a été confiée à M. Paviot dans le laboratoire de M. R. Tripier. M. Jullien a sa part dans les travaux sur l'agglutination.

Ces expériences ont été commencées il y a huit ans, en 1892, moins de deux ans après la découverte de la toxine tétanique par Knud Faber, plus de cinq ans avant que le mode d'action, si spécial, de la toxine tétanique ait attiré l'attention de tous les expérimentateurs, et ait donné lieu aux nombreux travaux de ces deux dernières années.

L'ensemble de nos recherches sur le tétanos a été récompensé, en 1899, par le *prix Bréant* à l'Institut de France *(Académie des Sciences)*.

Nous avons résumé nos résultats dans :

Le Tétanos (Etiologie, Pathogénie, Diagnostic, Pronostic, Traitement) (avec M. Doyon).

47. — *Actualités Médicales*, 1899, 95 pages, 4 figures,

où le lecteur trouvera un exposé fidèle de la question, basé sur toutes les publications, personnelles ou non, qui ont vu le jour depuis dix ans.

DU TÉTANOS EXPÉRIMENTAL DE CERTAINES ESPÈCES ANIMALES

Au cours de nos nombreuses expériences, nous avons utilisé plusieurs espèces animales. Les unes (cobayes, souris, lapins) avaient été employées couramment avant nous ; d'autres ne l'avaient été que rarement (cheval, âne, chien) et nous avons spécifié,

pour elles, la marche du tétanos, la dose à inoculer, la longueur de la période d'incubation, etc. Nous avons été les premiers à tétaniser un animal à sang froid, la *grenouille*. Nous étudierons plus loin (60, 66) les conditions toutes spéciales où il faut se placer pour observer le tétanos de ce batracien. Notons seulement, ici, que nous avons, ainsi, ouvert la voie aux recherches fécondes sur le tétanos des animaux à sang froid, et que la grenouille nous a été très utile pour une série d'expériences que nous relaterons plus loin et qui auraient été difficiles ou impossibles avec un autre animal.

Nous avons publié les notes suivantes sur le tétanos des *solipèdes* et de la *poule* :

Marche des contractures dans le tétanos expérimental chez les solipèdes (avec M. Doyon).

48. — *Soc. de Biologie*, 24 décembre 1892.
49. — — 29 avril 1899.

5 chevaux et 2 ânes. Les contractures débutent au bout de 4 à 6 jours, tantôt par le membre injecté, tantôt, comme chez l'homme, par des muscles éloignés de la région. A partir de ce moment la généralisation est très rapide.

De la production du tétanos chez la poule et de la création artificielle de l'immunité chez cet animal (avec M. Doyon).

50. — *Soc. de Biologie*, 21 octobre 1893.

La poule est couramment citée comme un animal réfractaire à la toxine tétanique. Son sérum n'ayant aucune propriété anti-toxique, on a souvent utilisé cet exemple contre les théories humorales de l'immunité. Nous avons prouvé, par 10 expériences, que la poule est peu sensible, mais n'est pas réfractaire, à la toxine tétanique. Nous avons toujours réussi à la tétaniser en employant des doses suffisantes. Incubation : 4 à 10 jours. Début par la région injectée. Mort en 4 à 8 jours. Lorsque la dose injectée a été trop faible et que la poule a résisté, elle a *acquis l'immunité* contre une injection ultérieure. Or, comme on sait que c'est là un moyen d'obtenir un sérum de poule anti-toxique, les substances anti-toxiques apparaissent avec l'immunité.

ESSAI DE LOCALISATION DES EFFETS TOXIQUES DU POISON TÉTANIQUE SUR L'APPAREIL NEURO-MUSCULAIRE

ANALYSE PHYSIOLOGIQUE

Nous avons tenté, dès 1892, avec le poison tétanique, toute une série d'expériences analogues à celles que les physiologistes ont instituées pour savoir sur quel point de l'arc sensitivo-moteur agissaient certains poisons : la strychnine par exemple. Ce sont donc des expériences effectuées en dehors de toute préoccupation théorique. Elles nous sont toutes personnelles ; le sujet était entièrement vierge lorsque nous l'avons entrepris.

Mécanisme de production des contractures du tétanos (avec M. Doyon).

51. — *Congrès de Physiologie*. Liège, août 1892.
52. — *Arch. de Physiologie*, janvier 1893.

Quelques points particuliers de la pathogénie des contractures du tétanos (avec M. Doyon).

53. — *Arch. de Physiol*, janvier 1893.

Pathogénie des contractures du tétanos (avec M. Doyon).

54. — *Province Médicale*, p. 25, 37, 61, 74, 1893.

Influence comparée du poison tétanique sur l'excitabilité des systémes nerveux moteur et sensitif (avec M. Doyon).

55. — *Arch. de Pysiol.*, avril 1894.

Sur le mécanisme des contractures tétaniques. — Mémoires critiques (Avec M. Doyon).

56. — *Arch. de Phgsiol.*, avril 1895.
57. — — avril 1895.

Nous avons cherché à isoler, en suivant progressivement les différentes parties de l'arc sensitivo-moteur, le musole contracturé du point hyperexcitable. La grenouille, le chien, le lapin, nous ont été spécialement utiles.

Le poison agit-il directement *sur le muscle ?*

1° **Effets du curare sur les animaux tétaniques.** — Le curare paralyse le nerf moteur, sépare lo muscle du système nerveux moteur. Or, de suite après son introduction dans l'organisme tétanique, les contractures disparaissent. Ce n'est dono pas sur le muscle qu'agit le poison tétanique. Confirmation de nos résultats a été donnée par C. Brunner et Gumprecht, en 1894.

Sur *quels éléments de l'arc nerveux* agit donc le poison?

2° **Effets de la section des nerfs moteurs ou des racines motrices.** — Cette section fait disparaître la contracture, ou, opérée avant l'injection de toxine, empêche la contracture, dans le domaine des muscles commandés par les nerfs coupés. Résultats conformes à ceux de Tizzoni et Cattani, Vaillard et Vincent, confirmés par Autokratow, C. Brunner, Goldschreider, Gumprecht.

3° **Effets de la destruction de la moelle lombaire.**— Cette destruction rend impossible la contracture dans la région correspondante. Vaillard et Vincent, Autokratow ont vu de même.

4° **Effets du chloroforme sur les animaux tétaniques.** — Diminution considérable ou disparition des contractures. Confirmé par Goldschreider.

5° **Effets de la section des racines sensitives.** — Chez le jeune chien. Section avant et après l'apparition du tétanos. Section accompagnée de la section transversale de

la moelle épinière au-dessus, laissant ainsi un tronçon médullaire sans aucune excitation sensitive Un muscle relié, par son nerf moteur, à un tronçon médullaire intact ne peut se contracturer sous l'influence de la toxine tétanique, si le tronçon médullaire ne reçoit aucun nerf sensitif.

Antokratow, C. Brunner, Gumprecht, Goldschreider on fait des expériences analogues. Nous avons longuement commenté et critiqué leurs mémoires. Gumprecht, expérimentant dans de mauvaises conditions, est le seul qui soit en désaccord fondamental avec nous.

6° **Effets de la section des nerfs sensitifs d'un muscle avant l'inoculation dans ce muscle.** — Muscle sterno-maxillaire des Solipèdes. L'expérience n'a pas donné de résultats, la contraoture n'ayant pas commencé par le muscle.

7° **Influence comparée du poison tétanique sur l'excitabilité du systéme nerveux moteur et sensitif.** — Complément indispensable des expériences préoédentes. Excitation, par des courants induits, des racines motrices et sensitives d'un tronçon médullaire séparé, un membre étant tétanique, l'opposé ne l'étant pas. Les racines motrices sont également excitables des deux côtés. Les racines sensitives sont hyperexcitables. Le fait difficile à expliquer est que: l'excitation des racines sensitives du côté sain, avec le courant faible qui ne produit rien dans la patte correspondante, fait contracter l'autre patte antérieurement tétanique (dont le tétanos avait cessé après la seotion).

Que conclure de tous ces faits? D'abord : le poison tétanique *n'est pas un poison musculaire* ; il s'adresse *exclusivement au système nerveux*. A quel point du système nerveux ? Dans l'état actuel de nos connaissances physiologiques, et surtout depuis la découverte des neurones, cette dissociation est impossible. La conclusion la plus probable est celle-ci : *la contracture tétanique n'est qu'un réflexe* dû, non a l'excitation directe d'un point de l'arc nerveux par le poison, mais à l'hyperexcitabilité de toute une partie de cet aro, les excitations périphériques ayant ainsi, chez les tétaniques, des effets exagérés. Il est infiniment probable que *le nerf moteur n'est pas hyperexcitable*. Toutes les probabilités sont en faveur d'une *hyperexcitabilité du système sensitif.*

Nous concluons que le *poison tétanique agit comme s'il s'adressait au système sensitif.*

MODE D'ACTION DE LA TOXINE TÉTANIQUE

Le mode d'action, si spécial, de la toxine tétanique n'avait pas préoccupé avant nos expériences. Il n'a même été à l'ordre du jour que beauooup plus tard.

La substance soluble qui engendre le tétanos resulte de l'actioa sur l'organismo récepteur d'un ferment soluble fabriqué par le bacille de Nicolaïer (avec M. Doyon).

58. — *Soc. de Biologie*, 11 mars 1893.
59. — *Ac. des Sciences*, 9 mars 1893.

Du tétanos de la grenouille (avec M. Doyon).

60. — *Soc de Biologie*, 10 juin 1893.

De l'existence d'une substance strychnisante dans les muscles des animaux tétaniques (avec M. Doyon).

61. — *Soc. de Biologie*, 8 juillet 1893.

Sur une nouvelle conception pathogénique du tétanos. Revue générale (avec M. Doyon).

62. — *Revue de Médecine*, janvier 1894.

Nouvel argument en faveur de notre théorie pathogénique du tétanos tiré d'un mémoire de A. Marie (avec M. Doyon).

63. — *Soc. de Biologie*, 13 novembre 1897.

Sur l'origine de la toxine tétanique (avec M. Doyon).

64. — *Arch. de Physiol.*, juillet 1897.

Etude expérimentale des urines tétaniques (avec M. Doyon).

65. — *Congrès de Médecine*, Montpellier 1898.

Du tétanos de la grenouille. Influence de la température ambiante. Sort de la toxine tétanique chez la grenouille réfractaire (avec M. Doyon).

66. — *Soc. de Biologie*, 26 mars 1898.

Sur la période d'incubation fatale dans l'intoxication tétanique. Recherche des effets immédiats par la méthode graphique. Influence de la dose injectée (avec M. Doyon).

67. — *Soc. de Biologie*, 14 mai 1898.

Sur le mode d'action de la toxine tétanique (avec M. Doyon).

68. — *Soc. de Biologie*, 9 juillet 1898.

La toxine tétanique est le type d'une *classe spéciale de toxines microbiennes.* Voici les particularités que nous avons signalées dans son mode d'action.

1° Période fatale d'incubation entre l'injection de toxine et l'apparition des contractures. Importance minime de l'augmentation des doses de poison injecté.

Tous les auteurs, Knud Faber le premier, ont bien vu que l'animal ne devenait pas tétanique immédiatement après l'injection de toxine. Personne, avant nous, n'avait été frappé de l'importance de ce fait, personne ne s'était demandé si on ne supprimerait pas l'incubation en augmentant la dose de poison. Là, pourtant, est le seul intérêt de la question.

Cette période d'incubation existe, *toujours*, chez tous les animaux, chez l'homme, et quelle que soit la voie d'introduction du poison (toxine sans bacilles, bien entendu, poison soluble qui pourrait agir comme la strychnine, par exemple). Bien plus, dans le tétanos cérébral de Roux et Borrel, où la toxine est mise directement en contact avec la cellule nerveuse du cobaye ou du rat, la période d'incubation est plus longue.

On ne peut la supprimer, même avec des doses colossales : 358 c. c. dans le système veineux du chien.

A partir de la dose suffisante pour amener la mort, l'incubation ne peut être raccourcie que d'un temps très court, en augmentant les doses ; avec des doses non mortelles, l'incubation est d'autant plus longue que la dose est moins forte. Nous avons donné des tableaux suggestifs de cette incubation chez des cobayes injectés avec des doses croissantes. Par contre, la dose a une grande importance sur la survie ; l'animal meurt d'autant plus vite que la dose est plus forte. Après une incubation de 12 heures, le cobaye peut mourir en deux heures.

La toxine tétanique est donc incapable de produire des contractures immédiates, comme la strychnine par exemple ; elle a besoin d'une période silencieuse dite d'incubation. Elle se sépare ainsi de la grande majorité des toxines microbiennes connues.

2° La méthode graphique ne décèle aucun trouble de la circulation ou de la respiration du chien pendant la période d'incubation. — Ces deux fonctions sont très troublées pendant le tétanos confirmé. Elles ne sont pas modifiées, pendant des heures, chez le chien qui a reçu plus de cent doses mortelles de toxine. Or, on peut voir plus loin (104) que les graphiques décèlent des troubles immédiats lorsqu'on empoisonne le chien avec les toxines du staphylocoque, du streptocoque, du vibrion septique, etc. Il y a donc bien là quelque chose de spécial. Il se produit évidemment, dans les tissus, pendant cette période silencieuse, des modifications chimiques préparatoires, entraînant des troubles décelés par des méthodes délicates (activité des échanges gazeux, C. Brunner ; diminution de la chaleur émise, d'Arsonval et Charrin). Cela ne fait que confirmer la place spéciale qu'occupe le poison tétanique parmi les toxines microbiennes.

3° Influence de la température ambiante sur la production du tétanos chez la grenouille. — La grenouille, que nous avons été les premiers à tétaniser, nous a permis de montrer l'influence considérable de la température ambiante sur le développement de l'empoisonnement tétanique, chez un animal à sang froid. Tandis que la strychnine agit à toute température, la toxine tétanique a besoin, pour engendrer des contractures, d'une température suffisamment élevée. L'expérience typique est la suivante. Deux lots de grenouilles sont injectés avec la même dose de toxine ; l'un est maintenu au-dessous de + 20°, l'autre est placé dans l'étuve au dessus de 20°, à + 30° à 39° de préférence. Seules les grenouilles du second lot deviendront tétaniques. Si, lorsque les grenouilles tétaniques sont mortes, on porte dans l'étuve une partie du lot indemne, ces animaux deviendront tétaniques, après une incubation, comptée à partir de ce moment, égale à celle du tétanos du premier lot, la toxine s'étant conservée sans modifications dans le corps des réfractaires.

A. Marie a cherché à contredire nos expériences qui ont été confirmées par Buschke et Œrgel (1893), Gumprecht (1894), Metchnikoff (1897), Knorr (1898), Collina (1898) etc. Voir plus loin (70-71) nos expériences sur le sort de la toxine tétanique chez la grenouille qui apportent un nouvel appui à ces conclusions.

La toxine tétanique exige donc, pour agir, des conditions spéciales de température.

4° La toxine tétanique est le type d'une classe toute particulière de produits solubles microbiens toxiques. — Cette classe a été créée par nous, en 1893, à l'aide des expériences précédentes. Elles se caractérise par le fait capital de la *nécessité d'une in-*

cubation que l'augmentation des doses, le choix de la porte d'entrée ne peuvent ni supprimer, ni raccourcir au delà d'une certaine limite.

Cette classe s'est, postérieurement, enrichie de nouveaux exemples. Nous-même avons montré que certains symptômes de l'intoxication diphtérique n'apparaissent que tardivement. Enriquez et Hallion, Guinard et Artaud ont marché sur nos traces.

Certains poisons non microbiens agissent de même : ricine, abrine, etc. Certains sels de cuivre, d'étain ne seraient également toxiques qu'après incubation.

5° **Comment expliquer ce mode d'action?** — Dès 1893, nous avons tenté une explication de celui-ci. La toxine tétanique ne serait-elle pas l'origine de la production, dans l'organisme, d'une substance nouvelle strychnisante ? La toxine n'agirait-elle pas à la manière d'un ferment soluble ? L'incubation s'expliquerait par le temps nécessaire à cette élaboration, l'influence de la température ambiante serait aisée à comprendre pour un processus chimique.

Les expériences suivantes nous avaient fait admettre cette manière de voir. La transfusion du sang d'un chien tétanique a un chien sain s'accompagne parfois de contractures passagères. L'extrait aqueux de muscles tétaniques, injecté à des grenouilles, strychnise celles-ci. Les urines des tétaniques sont très convulsivantes. Serait-ce là la substance strychnisante, agissant sans incubation, néoformée dans l'organisme ? Nombre d'auteurs ont confirmé nos résultats : Buschke et Œrgel (1893), F. Blumenthal (1897), Tauber (1898). Par contre, beaucoup ont échoué : C. Brunner, Ouchinsky, A. Marie, G. Brunner, Decroly.

Nous avons alors repris nos expériences (1898). Trois chiens nous ont donné un résultat positif et deux négatifs. En outre, la ligature des uretères, l'ablation des reins chez le chien tétanique, ne font pas généraliser plus rapidement le tétanos. La substance immédiatement strychnisante n'est donc pas constante dans le corps des tétaniques, ou, du moins, nous ignorons le déterminisme de l'apparition de cette substance. De nouvelles recherches sont nécessaires. En attendant, des réserves sont de rigueur.

En résumé, à l'heure actuelle, aucune théorie pathogénique n'est entièrement satisfaisante. Chacune d'elles a sa part d'objections sérieuses. Nous verrons plus loin que la théorie des lésions nerveuses, que celle de la fixation par les cellules nerveuses sont en contradiction avec certains faits que nous avons mis en relief. On connaît les théories d'Ehrlich. D'autres théories allemandes (chimiques) se rapprochent davantage de la nôtre. Le dernier mot n'est pas dit.

NEUTRALISATION IN VITRO DE LA TOXINE PAR LE TISSU DES CENTRES NERVEUX

Le mélange *in vitro* de tissu cérébral de cobaye, lapin, etc. et de toxine tétanique, neutralise les effets de celle-ci (Wassermann et Takaki). Le retentissement de cette expérience fut considérable. L'explication du tétanos était donnée ; la toxine était *fixée* par les cellules nerveuses. Nous avons combattu, par les expériences suivantes, l'importance exagérée donnée à cette découverte.

Le tissu des centres nerveux de la grenouille ne neutralise pas les effets de la toxine tétanique (avec M. Doyon).

69. — *Soc. de Biologie*, 28 mai 1898.

Pour que l'expérience de Wassermann ait une portée générale, au point de vue de la pathogénie du tétanos, il l'au lrait : 1° qu'elle ne réussit qu'avec les centres nerveux des animaux sensibles au tétanos; 2° qu'elle réussit avec les centres nerveux de tous les animaux sensibles. Les expériences de Metchnikoff et les nôtres montrent qu'il n'en est rien La tortue (réfractaire) neutralise peu, la grenouille (sensible) ne neutralise pas. Voici notre principale conclusion : Le cerveau de la grenouille, chauffée ou non, mélangé à la toxine tétanique, même pendant plusieurs heures, à la température du laboratoire ou à + 38°, ne jouit, même à des doses considérables, *d'aucune propriété neutralisante.*

Voilà, certes, un argument important contre la théorie de la fixation, puisque celle-ci s'appuie surtout sur la découverte de Wassermann.

SORT DE LA TOXINE DANS L'ORGANISME

Le sort de la toxine tétanique dans l'organisme a donné lieu aux expériences les plus curieuses et les plus instructives (A. Marie, F. Blumenthal, Decroly). Beaucoup d'entre ces expériences étaient cependant entachées d'erreurs, grâce à la propriété neutralisante des centres nerveux démontrée par Wassermann et Takaki (voir 69). L'inoculation des centres nerveux ne pouvait déceler la toxine tétanique puisqu'on injectait, en même temps, la substance neutralisante. Il était donc illogique de conclure que la toxine tétanique avait disparu de l'organisme, parce que l'inoculation des organes ne donnait pas le tétanos.

Comme nous avions montré (voir 69) que les centres nerveux de la grenouille ne neutralisaient pas la toxine, il était tout indiqué de refaire ces expériences avec cet animal. Aucune cause d'erreur ne pouvait alors entacher nos expériences. Nous pouvions ainsi nous poser le problème : *la toxine a-t-elle disparu alors que le tétanos persiste?*

Du sort de la toxine tétanique chez la grenouille froide ou chauffée (avec M. Doyon).

70. — *Soc. de Biologie*, 15 octobre 1898.
71. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, janvier 1899.

Voici nos conclusions résumées :

Confirmation, une fois de plus, de l'importance de la température ambiante.

La toxine disparaît du sang en dernier lieu.

Elle disparaît plus vite de l'organisme de la grenouille chauffée.

Chez la grenouille chauffée, la toxine disparaît au bout de quelques jours de tétanos; la grenouille vit encore plusieurs jours, tétanique, *sans qu'on puisse déceler chez elle de toxine*.

Chez la grenouille chauffée, n'ayant reçu qu'une dose mortelle, le système nerveux

central *ne contient plus de toxine avant la fin de l'incubation*. Avec une dose moindre, (tétanos curable), *le système nerveux central ne contient jamais de toxine.*

Après lavage du système circulatoire, le système nerveux central ne contient pas de toxine.

La présence de toxine dans le système nerveux central, si on augmente les doses (recherchée par l'inoculation à la souris) prouve une fois de plus que le tissu nerveux de la grenouille, même *in vivo*, ne neutralise pas la toxine.

La portée de ces conclusions, au point de vue de la discussion des théories ci-dessus rappelées, n'a pas besoin d'être davantage soulignée.

LÉSIONS NERVEUSES DANS LE TÉTANOS

Voilà encore une question d'importance théorique considérable. S'il existe des lésions manifestes du système nerveux central dans tous les cas de tétanos, si ces lésions sont nécessaires à la contracture, et si elles exigent un certain temps pour se produire, l'incubation s'explique facilement. Marinesco s'est fait le champion de cette théorie, et c'est contre ses travaux qu'ont été dirigées les expériences suivantes.

Des prétendues lésions cellulaires de la moelle dans le tétanos expérimental du cobaye et du chien (avec MM. Doyon et Paviot).

72. — *Soc. de Biologie*, 31 juillet 1897

Examen des cellules nerveuses médullaires dans le tétanos expérimental du cobaye, du lapin, du chien (avec MM. Doyon et Paviot).

73. — *Soc. de Biologie*, 28 mai 1898.

La contracture tétanique n'est pas fonction d'une lésion appréciable des cellules nerveuses médullaires. — Réserves sur la valeur de la méthode de Nissl (avec MM. Doyon et Paviot).

74. — *Arch. de Physiologie*, janvier 1898.
75. — *Congrès de Médecine*, Montpellier, avril 1898.

Etude histologique fine des cellules nerveuses médullaires dans le tétanos expérimental (avec MM. Doyon et Paviot).

76. — *Arch. de Physiol.*, juillet 1898 (avec 4 figures).

Examen de 12 moelles par la méthode de Nissl (6 cobayes, 5 chiens, 1 lapin). Nos préparations ont été soumises au contrôle de M. Déjerine, et présentées à la Société de Biologie.

Les moelles de *cobayes* (seules étudiées par Marinesco) présentent toujours des aspects anormaux, à cause de la grande sensibilité des cellules nerveuses de cet animal à toutes les intoxications. On peut rencontrer des aspects identiques chez des cobayes sains, ou empoisonnés avec une substance quelconque. En tous cas, ces lésions : 1° peuvent être intenses chez des cobayes guéris, à peine sensibles chez des cobayes en plein tétanos;

2° sont bilatérales et disséminées chez des cobayes qui n'ont qu'une seule patte contracturée ; 3° n'ont aucun rapport avec la dose injectée. Elles ne peuvent donc être la cause des contractures.

Les moelles de *lapin* présentent également des altérations cellulaires.

Quant à celles de *chien*, sacrifiés à toutes les périodes du tétanos, elles ne présentent *jamais* de lésions appréciables au Nissl.

Donc, les lésions observées chez les cobayes par Marinesco existent (nous les avons figurées), mais n'ont aucun rapport avec les contractures, elles sont banales (nous faisons d'ailleurs des réserves sur la méthode de Nissl elle-même).

D'une façon générale, ces lésions peuvent exister sans contractures, et les contractures peuvent exister sans elles. Nous répétons le titre de notre premier mémoire : *la contracture tétanique n'est pas fonction d'une lésion appréciable des cellules nerveuses médullaires.*

Les travaux ultérieurs (Goldschreider et Flatau, Nageotte et Ettlinger, Blumenthal, van Gehuchten, etc.), sont également contraires aux idées de Marinesco.

INFLUENCE DE LA DISSÉMINATION DE LA TOXINE

Expériences ayant une portée théorique.

De l'influence du fractionnement et de la dissémination des doses injectées dans l'intoxication par les toxines microbiennes et les venins (mode d'action de la toxine tétanique) (avec M. Doyon).

77. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1899.

La même dose de *toxine tétanique* est injectée à plusieurs cobayes : aux uns, en un seul point du tissu conjonctif sous-cutané ; à d'autres, fractionnée, en plusieurs points du même tissu. Ce sont toujours les cobayes fractionnés qui meurent les premiers, d'autant plus vite que le fractionnement est plus considérable. On peut tuer ainsi, avec une dose non mortelle, simplement en la fractionnant.

Nous avons opéré de même avec la *toxine diphtérique*. Les résultats sont absolument inverses. Plus la toxine est fractionnée, plus l'intoxication est bénigne. Une dose mortelle fractionnée ne tue pas.

La *toxine pyocyanique* se comporte comme la tétanique.

Le *suc de betteraves ensilées* se rapproche, au contraire, de la toxine diphtérique.

Enfin, nous avons essayé les *venins*. Le *venin de vipère* se comporte comme la toxine tétanique, le *venin de cobra* ne subit aucune modification par le fractionnement.

L'antagonisme du mode d'action des toxines tétanique et diphtérique, qui a tant de points communs, est intéressant à noter.

M. Binot, de l'Institut Pasteur, a confirmé nos expériences, à propos de la toxine tétanique.

DE L'AGGLUTINATION DU BACILLE DE NICOLAIER

De l'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sérum d'animaux normaux, tétaniques ou immunisés (avec M. JULLIEN).

78. — *Congrès de Nantes*, août 1898.
79. — *Société de Biologie*, 3 décembre 1898.
80. — *Archives de Médecine expérimentale*, janvier 1899.
81. — *Société de Biologie*, 4 mars 1899.
82. — *Thèse de Jullien*, Lyon 1898.

Question à peu près inexplorée avant nous. Plus de 100 expériences avec 56 sérums. Technique.

1° **Sérums normaux.** — Ceux de l'homme, de la souris, du cobaye, du lapin, de la grenouille, du chien (très ou assez sensibles), de la poule (peu sensible), de la tortue (réfractaire), n'agglutinent pas. Ceux du cheval ou de l'âne (très sensibles) agglutinent à 1/50, à 1/100 au maximum. Donc, aucune relation entre la réceptivité naturelle et la propriété agglutinante du sérum.

2° **Sérum des tétaniques.** — Pas d'agglutination. *Pas de séro-diagnostic.*

3° **Sérum des immunisés.** — L'immunisation par injections successives de toxine *développe* (cheval) et même *crée* (lapin), lorsqu'elle est poussée très loin, le pouvoir agglutinant du sang (jusqu'à 1/50 000).

L'immunisation par injection de sérum antitétanique ne s'accompagne du pouvoir agglutinant du sang qu'avec l'emploi de doses considérables.

Grands rapports avec l'agglutination du bacille diphtérique étudiée par Nicolas.

TRAITEMENT DU TÉTANOS

Quelques considérations théoriques sur la sérothérapie du tétanos (avec M. DOYON).

83. — *Archives de Physiologie*, janvier 1896.

Traitement du tétanos expérimental par la méthode de Baccelli (avec M. DOYON).

84. — *Société de Biologie*, 13 mai 1899.

Le traitement de Baccelli (injections sous-cutanées d'acide phénique) paraît avoir fait merveille chez l'homme. Nous avons échoué chez le cobaye et le lapin rendus tétaniques par injections de toxine. *L'acide phénique n'est sûrement pas antitoxique.*

Traitement du tétanos.

85. — *Province Médicale*, mars 1899.

CHAPITRE IV

DIPHTÉRIE

LE BACILLE DIPHTÉRIQUE

Discussion sur le diagnostic bactériologique de la diphtérie.

86. — *Soc. des Sciences Médicales*, 8 juin 1892.
87. — » » » 13 mai 1893.
88. — » » » 12 juillet 1893.

Action des rayons de Rœntgen sur le bacille de Lœffler (avec M. Doyon).

89. — *Province Médicale*, 27 juin 1896.

Très légère diminution de la végétabilité et de la virulence. Très légère diminution de la toxicité des cultures filtrées.

EFFETS HYPOTHERMISANTS ET VASO-DILATATEURS DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Sur quelques symptômes de l'intoxication diphtérique expérimentale (avec M. Doyon).

90. — *Soc. de Biologie*, 2 février 1895.

De la marche de la température et de la vaso-dilatation dans l'intoxication diphtérique expérimentale (avec M. Doyon).

91. — *Arch. de Physiologie*, avril 1895.

Remarques sur la période d'incubation dans les empoisonnements par les toxines microbiennes (à propos de la communication de MM. Enriquez et Hallion).

92. — *Soc. de Biologie*, décembre 1894.

Marche de la *température rectale* chez le *chien*, le *lapin*, le *cobaye*, ayant reçu, sous la peau ou dans le sang, de la toxine diphtérique. Il y a d'abord élévation de température de 1° à 2° pendant plusieurs heures, puis il se produit brusquement une *hypothermie* considérable ; la mort survient avec des températures rectales descendant parfois à 23°. On ne peut supprimer la *période d'incubation hyperthermique*, même en augmentant beaucoup les doses. Enriquez et Hallion ont vu, de même, que les troubles cardiaques et respiratoires n'apparaissent qu'après plusieurs heures. On se reportera à nos travaux sur la toxine tétanique pour établir l'analogie du mode d'action de ces deux toxines.

L'hypothermie est due à une grande *déperdition de calorique*. On la diminue en maintenant les animaux dans un local plus chaud. En empêchant l'hypothermie on ne retarde pas la mort. La déperdition de calorique tient probablement à la *vaso-dilatation* qui, elle aussi, ne débute qu'après une assez longue période d'incubation.

Ces expériences ont servi de point de départ aux travaux calorimétriques de MM. Arloing et Laulanié.

LÉSIONS ENGENDRÉES PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Des lésions intestinales dans l'intoxication diphtérique expérimentale aiguë (avec MM. Doyon et Paviot).

93. — *Soc. de Biologie*, 2 février 1895.
94. — *Arch. de Physiologie*, juillet 1895, (2 planches.)

Quinze autopsies de *chiens* ayant reçu dans la veine jugulaire des doses de toxine variant de 1 c. c. à 65 c. c. Avec des doses faibles (1 c. c.), on observe seulement de la congestion généralisée avec hémorrhagies, infarctus, ecchymoses. A partir de 1 c. 5, la mort survient en 15 à 20 heures, et on observe des lésions prédominantes de l'intestin grêle, mais encore purement congestives. Avec 50 c. c., l'animal meurt en 5 heures, et présente une *entérite membraneuse*, à aspect franchement *inflammatoire*. Histologie de ces lésions (4 figures) montrant des lésions inflammatoires (congestion et diapédèse) compliquées d'un processus exsudatif uniquement cellulaire, aboutissant à la formation d'une véritable membrane non fibrineuse. Dégénérescence granulo-graisseuse des cellules.

Une pareille entérite est des plus intéressantes. Rencontrée chez un diphtérique, elle aurait été mise sur le compte d'une infection secondaire intestinale. Elle est due cependant simplement à la toxine diphtérique qui, introduite en grande quantité, *s'élimine par l'intestin grêle*, et fait, en ce point, de l'inflammation franche. On peut donc produire de l'inflammation avec les toxines, non seulement au point où on les introduit, mais au point où elles s'éliminent. La muqueuse de l'intestin grêle paraît être une voie fréquente d'élimination. C'est un point important de pathologie générale.

Une fois l'attention éveillée sur ce point, on a fait de pareilles lésions avec d'autres toxines (Arloing, Guinard).

Des lésions hépatiques expérimentales engendrées par la toxine diphtérique (avec MM. Doyon et Paviot).

95. — *Soc. de Biologie*, 27 juillet 1895.
96. — *Arch. de Physiologie*, octobre 1895.

En injectant la toxine dans la circulation générale, on peut reproduire le *foie infectieux* de Hanot, c'est-à-dire une hépatite parenchymateuse. Ce foie n'est donc pas le fait d'une infection gastro-intestinale, comme l'a soutenu Gastou. Examen histologique. Tuméfaction trouble des cellules hépatiques, vaso-dilatation. Poussées à l'extrême en certains points, ces lésions forment des nodules, soit hémorrhagiques, soit nécrobiotiques. Aucune modification du tissu conjonctif.

Des résultats identiques ont été publiés, le même jour, par MM. J. Teissier et Guinard.

Action de la toxine diphtérique sur le système nerveux de la grenouille maintenue à + 38° (avec MM. Doyon et Paviot).

97. — *Soc. de Biologie*, 11 mai 1895.

Lésions nerveuses expérimentales engendrées par la toxine diphtérique (grenouille chauffée, chien, cheval) (avec MM. Doyon et Paviot).

98. — *Arch. de Physiologie*, mars 1896. 2 figures.

La *grenouille*, maintenue à des températures variant de 0° à + 20°, paraît réfractaire à la toxine. A l'étuve, à + 38°, elle présente, au bout de 1 à 2 mois, de la *paralysie* et de l'amaigrissement. On constate des *névrites parenchymateuses*, surtout marquées dans les plexus lombaires. A rapprocher de l'action de la toxine tétanique sur la grenouille chauffée (60, 66).

Les névrites observées peuvent ne se manifester par aucun symptôme apparent; elles peuvent même ne pas modifier l'excitabilité des nerfs.

FRACTIONNEMENT DES DOSES

Voir 77.

INFLUENCE DE LA SPLENECTOMIE

Voir 139.

CHAPITRE V

STAPHYLOCOCCIE

LE MICROBE : STAPHYLOCOQUE PYOGÈNE

99. — **Staphylococcie**, in *Traité de Médecine et de Thérapeutique de Brouardel*, t. I, avril 1895.

Cet article (6 figures originales) est le premier où une synthèse de la staphylococcie ait été tentée. I. Le microbe ; II. Ses effets expérimentaux sur les animaux ; III. Son rôle en pathologie humaine.

Sur les microbes de l'ostéomyélyte aiguë juxta-épiphysaire (avec M. Rodet).

100. — *Soc. de Biologie*, 19 avril 1890.

Etude expérimentale comparée de l'ostéomyélite à streptocoques et de l'ostéomyélite à staphylocoques (avec M. Jaboulay).

101. — *Soc. de Biologie*, 17 mai 1890.

Sur les microbes de l'ostéomyélite aiguë infectieuse.

102. — *Soc. de Biologie*, 26 juillet 1890.

Cette série de notes avait plusieurs buts :

1° Rappeler les expériences anciennes de Rodet faisant de l'ostéomyélite sans traumatisme.

2° Rappeler les expériences de Jaboulay produisant de l'ostéomyélite, aussi bien avec l'*albus* qu'avec l'*aureus*.

3° Etudier parallèlement les caractères de l'ostéomyélite à staphylocoques et de l'ostéomyélite à staphylocoques (voir 107).

4° Soutenir la doctrine de l'unité de l'espèce *staphylocoque pyogène* avec trois variétés : *aureus, albus, citreus*.

Nous avons été en désaccord sur plusieurs de ces points avec MM. Lannelongue et Achard. Aujourd'hui, l'unité de l'espèce *staphylocoque pyogène* est généralement admise ; les 3 variétés ne diffèrent que par leur pouvoir chromogène. Netter, et d'autres, ont adopté nos idées. En 1890, cette discussion était toute d'actualité.

Le staphylocoque pyogène, par M. Raoult-Deslongchamps.

103. — *Thèse de Lyon*, 1897.

Revue générale faite sous ma direction.

PRODUITS SOLUBLES DU STAPHYLOCOQUE

Toxicité des produits solubles du staphylocoque pyogène (avec M. Rodet)

104. — *Société de Biologie*, 23 janvier 1892.

Etude expérimentale des substances solubles toxiques élaborées par le staphylocoque pyogène (avec M. Rodet)

105. — *Revue de Médecine*, février 1893 (avec 8 tracés).

Ce sujet était inexploré. Notre étude, très complète, a été faite presque exclusivement à l'aide de la *méthode graphique*.

I. — Toxicité du bouillon avant l'ensemencement. — Pas toxique pour le *chien* à 22 c.c. 4 par kilogramme.

II — Toxicité de la culture complète — Troubles variés, chez le *chien*, dès 1 c.c. par kilogr. : arrêt de la respiration en expiration, augmentation de la pression sanguine, accélération et affaiblissement du cœur, abaissement de la température, convulsions généralisées, vomissements. La toxicité de la culture est au maximum vers l'âge de 20 jours.

III. — Toxicité des cultures complètes stérilisées par la chaleur. — Effets sur le *chien* très voisins des précédents. Le cœur est plus touché. Hématurie. On obtient facilement une intoxication chronique mortelle chez le *lapin*.

IV. — Toxicité des cultures filtrées. — Très faible, même si la filtration a lieu après chauffage. Le filtre retient donc plusieurs toxines.

V. — Toxicité des substances précipitables par l'alcool. — Chez le *chien*, on obtient : respiration profondément modifiée, circulation peu atteinte, température abaissée, vomissements, excitabilité nerveuse exagérée (chorée, tétanos), mort rapide. Le *lapin* résiste mieux. La *néphrite* est la règle dans l'intoxication chronique.

VI. — Toxicité des substances solubles dans l'alcool. — Très toxiques. Leurs effets sur le *chien* sont : arrêt du cœur et de la respiration, abolition des réflexes, anes-

thésie générale, relâchement musculaire, abaissement de la température. La mort survient par arrêt du cœur en pleine anesthésie. Le *lapin* résiste mieux.

Cette étude, outre son intérêt spécial en vue de la connaissance du staphylocoque, attire l'attention sur un point important de pathologie générale. Elle montre cette *multiplicité des produits solubles microbiens* dans une même culture, fait sur lequel ont tant insisté M. Bouchard et M. Arloing. Le staphylocoque sécrète des substances solubles non seulement multiples, mais *antagonistes*. L'injection du mélange donne des effets variables suivant la prédominance de l'une ou de l'autre de ces substances. Il faut isoler ces substances pour observer leurs propriétés avec pureté.

On rapprochera ces propriétés de celles, également antagonistes, des mêmes substances, au point de vue de l'immunité ou de la prédisposition (130).

Remarques sur les propriétés des produits solubles du staphylocoque pyogène.

106. — *Soc. de Biologie*, 8 décembre 1894.

A propos d'une communication de MM. Mosny et Marcano. Postérieurement à l'étude précédente, nous avons obtenu une culture filtrée très active ; elle tuait le lapin en quelques secondes à 2 c. c.

PRODUITS SOLUBLES PRÉDISPOSANTS OU VACCINANTS

Voir 129, 130.

CHAPITRE VI

STREPTOCOCCIE

LE MICROBE : STREPTOCOQUE PYOGÈNE

Etude expérimentale comparée de l'ostéomyélite à streptocoques et de l'ostéomyélite à staphylocoques (avec M. Jaboulay).

107. — *Soc. de Biologie*, 17 mai 1890.

MM. Lannelongue et Achard avaient constaté, sur l'homme, l'ostéomyélite à streptocoques. Nous avons été les premiers à la reproduire sur le jeune lapin, par injection intraveineuse, sans traumatisme, suivant la méthode de Rodet. Ultérieurement, MM. Lannelongue et Achard ont publié des expériences analogues aux nôtres, mais dont les résultats diffèrent sur plusieurs points.

Pour nous, *la suppuration osseuse n'est pas identique avec les 2 microbes*. Même pendant la vie, on peut distinguer le lapin inoculé avec du streptocoque, du lapin inoculé avec du staphylocoque. L'*ostéomyélite à streptocoques* a les caractères suivants : collections purulentes dans le canal diaphysaire central, pas d'arthrite, pas de périostite, extrême rareté des séquestres, pas de décollement épiphysaire. L'*ostéomyélite à staphylocoques* s'accuse surtout par : arthrite purulente, périostite, nécrose de la diaphyse, décollement de l'épiphyse, suppuration très discrète autour des séquestres, pas de suppuration médullaire.

Sur un cas de purpura infectieux (avec M. Lannois).

108. — *Arch. de Méd. expér.*, janvier 1892.

Purpura infectieux, avec adénie. Mort rapide. Les ganglions, extirpés pendant la vie, contenaient un streptocoque que l'expérimentation a montré être le *streptocoque pyogène*. Le microbe n'existait pas dans le sang. Le purpura était dû probablement aux ectasines sécrétées par le streptocoque dans les ganglions.

Voir plus loin (117) les caractères du *streptocoque pyogène* comparés à ceux du *streptocoque de Marmorek*.

PRODUITS SOLUBLES

109. — **Toxicité des produits solubles du streptocoque pyogène** (avec M. RODET).

In *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, par ARLOING, recueillies par J. COURMONT, 1892. Leçon 10.

Etude, à l'aide de la *méthode graphique*, de l'empoisonnement du *chien*. Ces produits solubles constituent un *poison des nerfs et des centres nerveux de la circulation.*

SÉRUMS ANTISTREPTOCOCCIQUES

J'ai fait, sur les sérums antistreptococciques, une série de travaux concernant le *sérum de Marmorek* et les *sérums polyvalents*. J'ai pris part à différentes polémiques

Sérum de Marmorek.

Le sérum de Marmorek n'immunise pas le lapin contre le streptocoque de l'érysipèle.

110. — *Soc. de Biologie*, 13 mars 1897.
111. — » » 11 décembre 1897.
112. — » » 29 janvier 1898.
113. — » » 5 mars 1898.
114. — » » 19 novembre 1899.

Le sérum antistreptococcique. Etat actuel de la question d'après des expériences personnelles.

115. — *Congrès de Medecine*, Montpellier, 1898.

La sérothérapie antistreptococcique (par M. DESSE).

116. — *Thèse de Lyon*, 1897-98.

Le sérum de Marmorek (postérieur à celui de Charrin et Roger) avait donné les plus belles espérances. Il dispensait même, disait-on, de l'antisepsie utérine dans les fièvres puerpérales Pénétré de son importance, nous avions, à Lyon, immunisé deux chevaux avec le streptocoque isolé et exalté par Marmorek.

Dans la pratique, les résultats furent loin d'être brillants. Y avait-il antagonisme entre les résultats expérimentaux et les résultats cliniques ? Y avait-il eu faute expérimentale ? C'est ce que j'ai cherché. Voici mes résultats.

Tout d'abord le travail expérimental de Marmorek est irréprochable. Contrairement aux affirmations de Koch et Petruchsky et de Van de Velde, le sérum de Marmorek (soit

de l'Institut Pasteur, soit de Lyon) *immunise parfaitement le lapin contre le streptocoque isolé par Marmorek.*

Par contre, *le sérum de Marmorek n'immunise pas le lapin contre le streptocoque de l'érysipèle*; bien plus il paraît le *favoriser*. J'ai utilisé, pour cela, *six streptocoques pyogènes* : cinq d'érysipèle et un d'abcès. J'ai, au préalable, exalté ces streptocoques pour obtenir la mort du lapin dans des délais fixes. Il faut injecter le streptocoque exalté dans le sang du lapin; si on l'injecte sous la peau de l'oreille, la marche de l'érysipèle, la survie sont très variables. Ces précautions sont indispensables.

Je n'ai donc rencontré aucun streptocoque d'origine humaine qui ait été entravé dans son action pathogène par une injection préalable de sérum de Marmorek. Méry et Lorrain avaient vu que le streptocoque des scarlatineux n'est pas influencé (6 fois sur 7) par le sérum de Marmorek.

A la suite de mes expériences, qui sont reproduites *in extenso*, dictées par moi, dans l'excellente thèse de Desse (115), et qui n'ont pas été sérieusement combattues, le sérum de Marmorek a presque disparu de l'arsenal thérapeutique.

Le sérum de Marmorek a cependant trouvé un champion : M. Lemoine. J'ai montré que les résultats de cet auteur tenaient à la méthode défectueuse employée. Lui-même m'a, d'ailleurs, avoué qu'il avait plus souvent échoué que réussi dans ses essais d'immunisation. La discussion a alors dégénéré et, n'ayant plus de rapport avec le sérum de Marmorek, elle ne mérite pas d'être reproduite ici.

M. Lignières, en modifiant la technique (immunisation répétée), a montré que le sérum de Marmorek peut immuniser légèrement le lapin contre des streptocoques d'origine animale. C'est fort possible.

Le streptocoque de l'érysipèle et celui de Marmorek sont deux espèces microbiennes différentes.

117. — *Soc. de Biologie*, 24 juillet 1897.

Pourquoi cet échec du sérum de Marmorek ? Parce que Marmorek a eu le tort d'admettre comme vérité démontrée : l'unité de l'espèce streptocoque. En réalité, il y a une famille de streptocoques comprenant de nombreuses espèces. Marmorek avait isolé son streptocoque d'une angine. C'était *un* streptocoque et non *le* streptocoque. Je me suis attaché à montrer les différences qui séparent le *streptocoque de Marmorek* du *streptocoque de l'érysipèle* de l'homme. Le streptocoque de Marmorek ne produit chez le lapin aucune des lésions classiques; très virulent ou atténué, il n'engendre que de la congestion, de l'hypertrophie de la rate, des epanchements sanguinolents de la plèvre et du péritoine. Au contraire, on fait, avec le streptocoque de l'érysipèle : des abcès caséeux, de la péritonite et péricardite à fausses membranes, de l'ostéomyélite juxta-épiphysaire. Même très exalté, il ne produit jamais de péritonite ou de péricardite hémorrhagiques.

Il faut en revenir à la *pluralité des streptocoques.*

Les sérums polyvalents.

Essai contre onze streptocoques pyogènes d'un sérum antistreptococcique obtenu avec deux streptocoques d'érysipèle.

118. — *Soc. de Biologie*, 25 juin 1898.

Si les streptocoques forment une famille microbienne aussi variable, peut-on espérer obtenir un sérum efficace, contre toutes les affections à streptocoques, en immunisant l'animal producteur avec plusieurs échantillons de streptocoque ? Van de Velde a préconisé un pareil sérum, dit *polyvalent*.

J'ai immunisé un *âne* en lui injectant alternativement des cultures de *2 échantillons de streptocoque d'érysipèle*. Au bout de huit mois, le sérum de cet animal a été essayé sur le lapin contre *11 streptocoques pyogènes* d'origine humaine. *Sept* streptocoques (5 d'érysipèle et 2 d'abcès) *ont été influencés* d'une façon sensiblement égale ; les deux streptocoques inoculés appartiennent naturellement à cette série. *Quatre* (3 d'érysipèle, 1 de pleurésie purulente) ont tué le lapin comme s'il n'avait pas reçu de sérum, ou même un peu plus vite. Il n'y a pas eu d'effets intermédiaires.

Toutes ces expériences sont *in extenso* dans la thèse de Desse.

Il semble donc, qu'à l'heure actuelle, on ne peut pas obtenir un sérum antistreptococcique immunisant *sûrement* contre tous les streptocoques.

CHAPITRE VII

CHOLÉRA

Contribution à l'étude des effets de la toxine cholérique (avec M. DOYON).

119. — *Arch. de Physiologie*, octobre 1896.

Névrites périphériques chez le lapin par intoxication cholérique (avec MM. DOYON et PAVIOT

120. — *Soc. de Biologie*, 13 juin 1896.

Confirmation des expériences de Behring, Ransom, E. Roux, Metchnikoff. Le vibrion cholérique (2 échantillons, Hambourg et Massaouah) fabrique, *de son vivant*, des toxines qui traversent les filtres. Cette toxine reproduit les symptômes du choléra expérimental, spécialement *l'hypothermie*. Elle engendre, chez le *cobaye*, une maladie curable avec hypothermie, et, chez le *lapin*, une *paraplégie flasque anesthésique due à des névrites périphériques*. Cette toxine est très altérable au contact de l'air. Les cultures anaérobies fournissent une toxine moins active que les aérobies.

Ces travaux avaient été commencés avant la publication du mémoire de E. Roux et Metchnikoff, alors que la plus grande incertitude régnait sur l'existence et les propriétés de la toxine cholérique.

CHAPITRE VIII

VIBRION SEPTIQUE

Toxicité des produits solubles du bacille de la septicémie gangréneuse (avec M. RODET).

121. — In *Leçons sur les Septicémies*. ARLOING, 1892, 7e leçon.

Etude à l'aide de la *méthode graphique*. Ces substances solubles, empruntées soit à de la sérosité virulente, soit à des cultures, ont été injectées dans le sang de *lapins* et de *chiens* à une dose suffisante pour assurer une mort rapide.

Elles sont un *poison des centres respiratoires*.

Voir (2) des expériences sur le vibrion septique.

CHAPITRE IX

CHAMPIGNONS PATHOGÈNES

Étude expérimentale d'un nouvel achorion parasitaire de l'homme (avec M. de Fortunet).

122. — *Lyon Medical*, 20 octobre 1889.
123. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, p. 239, 1890.
124. — *Province Médicale*, 28 mai 1892.
125. — *Thèse de Busquet*, Lyon, 1890.

Etude du parasite d'une lésion circinée de la peau, curable, inclassée, décrite par de Fortunet. Il s'agissait d'un *achorion*, s'éloignant cependant de l'achorion du favus. Les cultures, *inoculées à l'homme*, ont reproduit l'affection circinée primitive ; inoculées *au lapin*, une éruption squameuse ; *à la souris*, un favus généralisé. *La génisse* a paru réfractaire. M. Busquet a fait, sous ma direction, une étude de ce champignon, qu'il a nommé : *Achorion Arloïni*. Plus tard, il a publié de nouvelles expériences (*Annales de Micrographie* — 1891).

CHAPITRE X

PRODUITS SOLUBLES PRÉDISPOSANTS

J'ai, en 1889, découvert l'existence de produits solubles prédisposants; puis, j'ai poursuivi l'étude de ceux-ci au moyen de deux microbes. Antérieurement (1888), M. Arloing avait formulé l'hypothèse que de pareils produits solubles devaient se rencontrer dans la tuberculose.

Substances solubles prédisposantes fabriquées par un bacille tuberculeux du bœuf.

126. — *Ac. des Sciences*, 22 juillet 1889.
127. — *Soc. de Biologie*, 27 décembre 1889.
128. — *Etudes sur la tuberculose*, 1890.

Le bacille tuberculeux du bœuf, décrit plus haut (4, 5, 6), sécrète dans ses cultures jeunes des produits solubles prédisposants. C'est le *premier exemple* de l'existence de ces produits solubles. Ils passent à travers le filtre de porcelaine. Introduits dans l'organisme du *lapin* ou du *cobaye*, ils modifient, au bout de trois ou quatre jours, l'état de réceptivité de ces animaux vis-à-vis du bacille producteur. Il survient une *augmentation considérable de la réceptivité*, augmentation qui est encore manifeste au bout de vingt jours, et probablement au bout de plusieurs mois. Ce phénomène est, en somme, exactement l'inverse de la vaccination et se produit d'une façon analogue.

Le passage du bacille par un terrain ainsi prédisposé exalte considérablement sa virulence.

Substances solubles prédisposantes fabriquées par le staphylocoque pyogène (avec M. Rodet).

129. — *Soc. de Biologie*, 21 mars 1891

Nous avons recherché, dans les cultures de staphylocoque, les produits solubles que j'avais découverts dans celles de mon bacille tuberculeux. On peut d'abord obtenir un effet

prédisposant *immédiat*, déjà indiqué par Bouchard. En outre, les *lapins*, imprégnés de culture filtrée, acquièrent un *état de prédisposition durable* (90 jours, et probablement beaucoup plus).

Les cultures filtrées du staphylocoque pyogène conservent longtemps le pouvoir prédisposant, alors que leur toxicité diminue assez rapidement par le vieillissement.

De l'existence simultanée, dans les cultures du staphylocoque pyogène, d'une substance vaccinante précipitable par l'alcool et d'une substance prédisposante soluble dans l'alcool (avec M. Rodet).

130. — *Acad. des Sciences*, 5 octobre 1891.

Nous avons déjà vu que les substances solubles, sécrétées dans ses cultures par le staphylocoque pyogène, étaient *multiples* et même *antagonistes*, au point de vue toxique (103, 104). Il en est de même au point de vue vaccinant et prédisposant. L'ensemble de la culture filtrée est prédisposant, mais, en réalité, le staphylocoque sécrète, à la fois, des substances vaccinantes et des substances prédisposantes, ces dernières dominant dans le mélange. Par l'alcool, on peut les séparer. *Le précipité alcoolique est vaccinant, l'extrait alcoolique est prédisposant.*

Ceci est très important. Il ne sera pas illogique de chercher à isoler un vaccin de produits solubles d'un microbe pathogène qui ne paraît pas en fabriquer lorsqu'on étudie ses sécrétions dans leur ensemble.

Etude sur les substances solubles prédisposant à l'action pathogène de leurs microbes producteurs.

131. — *Revue de Médecine*, octobre 1891.
132. — *Thèse de Lyon*, octobre 1891.

Dans cette étude d'ensemble, qui m'a servi de thèse inaugurale, j'ai réuni tous les documents relatifs à la question des produits solubles prédisposants.

I. — Historique. — Hypothèse de M. Arloing. Mes expériences. Celles de MM. Bouchard, Charrin, Roger. Mes nouvelles expériences avec Rodet.

II. — Plusieurs microbes fabriquent des substances solubles prédisposantes.

§ 1. — *Bacille tuberculeux* (J. Courmont).
§ 2. — *Bacillus Chauvœi* (Roger).
§ 3. — *Bacille pyocyanique* (Bouchard, Charrin).
§ 4. — *Staphylocoque pyogène* (J. Courmont et Rodet).
§ 5. — *Streptocoque de l'érysipèle* (Roger).

III. — Classification des produits solubles prédisposants — Explication de leurs effets

§ 1° *Produits solubles prédisposants à action immédiate mais passagère* (B. Chauvœi, B. pyocyanique, Staphylocoque pyogène). Théorie de M. Bouchard (paralysie du centre vaso-dilatateur). Critique d'un mémoire de Massart et Bordet. Expériences de Charrin et Gley. Expériences d'Arloing. Conclusion.

§ 2° *Produits solubles prédisposants à action lente mais durable* (B. tuberculeux du bœuf, Staphylocoque pyogène, Streptocoque de l'érysipèle). Hypothèses touchant la pathogénie. C'est peut-être un *état microbiophile* des humeurs.

La place de ces produits solubles prédisposants est considérable en pathologie générale. C'est par eux qu'il faut expliquer la prédisposition des descendants à certaines maladies infectieuses. L'enfant de tuberculeuse ne vient pas au monde tuberculeux, mais prédisposé à la tuberculose, imprégné qu'il a été, pendant toute la gestation, de produits solubles prédisposants.

Sur les propriétés bactéricides ou microbiophiles du sérum du lapin, suivant que cet animal est vacciné contre le staphylocoque pyogène ou prédisposé à cette infection.

133. — *Congrès de Médecine*, Lyon 1894.
134. — *Arch. de Physiologie*, janvier 1895.

J'ai voulu vérifier l'hypothèse énoncée plus haut (131, 132), d'un état microbiophile des humeurs chez les lapins prédisposés au staphylocoque. Expériences sur 30 *lapins*. Ces animaux étaient vaccinés ou prédisposés avec les produits solubles du staphylocoque pyogène (voir plus haut : 130). Le sérum des lapins vaccinés est *bactéricide*, celui des lapins prédisposés est *microbiophile*. C'est, donc, par la création de substances nouvelles dans l'organisme qu'agissent les produits prédisposants, absolument comme les vaccinants. Le mécanisme est le même, bien qu'inverse.

CHAPITRE XI

SÉCRÉTIONS DES CELLULES DE L'ORGANISME

Produits solubles pyrétogènes fabriqués par les cellules en voie de nécrobiose, sans intervention microbienne. Fièvre amicrobienne (avec M. Gangolphe).

135. — *Congrès de Chirurgie,* Paris 1891.
136. — *Arch. de Méd. expérim.,* juillet 1891.
137. — *Thèse de Montalti,* Lyon 1891.

Etude expérimentale, entreprise à la suite d'une communication de M. Gangolphe sur deux malades atteints de gangrène fébrile par oblitération vasculaire. J'ai recherché : 1° Si les cellules en voie de nécrobiose (oblitération vasculaire) fabriquent des produits solubles pyrétogènes ; 2° Quels sont les produits solubles : 3° S'ils sont fabriqués en abondance.

Un *bras gangréné,* amputé par Gangolphe, puis *des bourses de bélier* nécrobiosées à la suite de la ligature du cordon testiculaire, ont été les tissus en voie de nécrobiose aseptique dont j'ai extrait les parties solubles. Celles-ci ont été, ensuite, injectées, par différentes voies, à des *béliers,* des *chiens,* des *lapins,* des *cobayes.*

J'ai pu, ainsi, mettre en lumière la fabrication par les tissus en voie de nécrobiose aseptique de *produits solubles pyrétogènes en grande abondance.* 180 gr. de tissu nécrobiosé contiennent des produits solubles pyrétogènes en quantité suffisante pour élever de 1° la température de 4500 béliers injectés sous la peau.

La substance pyrétogène est contenue dans la partie du *précipité alcoolique* qui est *soluble dans l'eau glycérinée.*

Ainsi s'expliquent certains cas de fièvre aseptique.

En pathologie générale, on savait que les cellules normales de l'organisme peuvent sécréter des substances solubles pyrétogènes (Lepine, Roux, Bouchard, Charrin). Le fait que ces cellules, en mourant par défaut d'apport sanguin, les sécrètent en abondance, était absolument nouveau.

CHAPITRE XII

DU ROLE DE LA RATE DANS LA DÉFENSE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES

La plupart de ces expériences ont été faites avec la collaboration de M. Duffau.

Marche des infections expérimentales chez le lapin splénectomisé.

138. — *Soc. de Biologie*, 13 juin 1896.

Influence de la splénectomie sur la résistance du lapin aux intoxications microbiennes.

139. — *Soc. de Biologie*, 18 décembre 1897.

Propriétés du sérum de lapin, récemment splénectomisé, vis-à-vis des microbes pathogènes.

140. — *Soc. de Biologie*, 12 février 1898.

Du rôle de la rate dans les infections.

141. — *Arch. de Méd. exp.*, mai 1898.

Du rôle de la rate dans les maladies infectieuses (Duffau).

142. — *Thèse de Lyon*, 1896-1897.

Il n'est peut-être pas de question plus embrouillée que celle du rôle de la rate dans la défense de l'organisme contre les infections. Nous avons tenté d'y mettre un peu d'ordre. Nos expériences, fort nombreuses, ont duré plus de deux ans; elle portent sur 46 *lapins*.

Historique complet. Notre plan expérimental. La splénectomie chez le lapin; son innocuité.

Les contradictions des auteurs s'expliquent par la multiplicité des facteurs du problème.

Le principal facteur réside dans le choix du virus inoculé. La splénectomie agit

différemment sur telle ou telle infection. La rate n'a pas un rôle uniforme vis-à-vis de toutes les infections microbiennes. Elle est tantôt utile, tantôt nuisible à la défense de l'organisme.

Un autre facteur important est l'ancienneté de la splénectomie.

— Le lapin, récemment ou anciennement splénectomisé, est plus sensible que le témoin du *bacille pyocyanique*.

Récemment splénectomisé, il est plus sensible que le témoin au *staphylocoque pyogène*. Le résultat est inverse si la splénectomie est ancienne.

Au contraire, le lapin récemment splénectomisé résiste mieux que le témoin au *streptocoque de Marmorek*. Le résultat est inverse si la splénectomie est ancienne.

— Le lapin, splénectomisé depuis 6 à 34 jours, résiste mieux que le témoin aux *toxines* du staphylocoque pyogène; si la splénectomie est ancienne, le résultat est inverse. Il n'y a donc pas de parallélisme entre l'action de la splénectomie sur le microbe et sur sa toxine.

Le lapin splénectomisé résiste mieux que le témoin à la toxine diphtérique.

— Comment *expliquer* cette diversité d'effets? Par les modifications humorales subies par le dératé. Le sérum de lapin splénectomisé depuis huit jours est *microbiophile* pour le staphylocoque pyogéne; il est, au contraire, *bactéricide* pour le streptocoque de Marmorek. La rate sécrète donc des substances qui sont *utiles* ou *nuisibles* à l'organisme pour sa défense, suivant l'espèce de microbe pathogène qui attaque.

— La splénectomie n'entrave pas l'*immunisation*. Il est difficile de dire qu'elle ne l'influence pas.

Ainsi s'expliquent les divergences des auteurs ayant expérimenté chacun avec des microbes différents et à des dates plus ou moins éloignées de la splénectomie.

CHAPITRE XIII

LES SÉRUMS ANTICANCÉREUX

Sur le traitement des tumeurs malignes de l'homme par les injections de sérum d'âne normal ou préalablement inoculé avec du suc d'épithéliome (avec M. Arloing).

143. — *Acad. de Médecine*, 12 mai 1896.

MM. Richet et Héricourt avaient préconisé, pour le traitement du cancer, le sérum d'animaux ayant préalablement reçu sous la peau du suc d'ostéo-sarcome. Ils avouaient, plus tard, que ce sérum ne pouvait aller jusqu'à la guérison.

Nous avons fait, à ce sujet, un certain nombre d'expériences.

I. — Effets sur l'âne des injections de suc d'épithéliome ou de sarcome. — 4 ânes. — Réaction locale et élévation de la température, surtout avec le suc d'épithéliome.

II. — Malades traités par le sérum d'ânes préalablement inoculés avec du suc d'épithéliome. — 14 observations. — Un seul cas où les injections de sérum ont permis une opération, impossible auparavant, qui a donné une survie de 10 mois.

III. — Résumé de l'action de ce sérum. — Aucune action curative. — Diminution de la tumeur pouvant permettre une opération.

Phénomènes réactionnels intenses au niveau de la région qui reçoit le sérum, après 5 à 9 injections. Phénomènes d'accumulation.

Expériences sur des béliers montrant que le sérum normal et le sérum d'âne immunisé donnent les mêmes réactions locales.

IV. — Malades traités par du sérum d'âne normal. — 7 observations. — Mêmes propriétés bienfaisantes.

Diminution de la tumeur.

Atténuation ou disparition des symptômes de compression.

Beaucoup moins toxique.

V. — Conclusions. — Le sérum d'âne normal, ou ayant reçu du suc d'épithéliome, est *incapable de guérir le cancer*, il peut néanmoins faire *diminuer de volume* la zone inflammatoire périphérique, amener de la *décompression*, et permettre des opérations jugées impossibles auparavant. *Le sérum d'âne normal*, étant moins toxique, *doit être préféré.*

CHAPITRE XIV

PUBLICATIONS SE RAPPORTANT PLUS SPÉCIALEMENT A L'HYGIÈNE

J'ai déjà indiqué les points de mes publications, ci-dessus analysées, qui intéressent l'hygiène, notamment à propos de la tuberculose. Je me suis en outre, occupé, de questions d'hygiène pure, spécialement dans la *Section d'hygiène et de médecine publique de l'Association pour l'avancement des sciences*, comme rapporteur et vice-président (Saint-Etienne, 1897) et comme président (Nantes, 1898).

Du rôle du licenciement des écoles dans la prophylaxie des maladies transmissibles. (Rapport)

144. — *Congrès de Saint-Etienne*, août, 1897,

Définition des termes « école » et « licenciement ». Avantages et inconvénients du licenciement. Mesures annexes. Epoque de la rentrée. Législation actuellement en vigueur.

I. — Maladies transmissibles pour la prophylaxie desquelles le licenciement de l'école est utile et possible.

1° Des cas où il faut licencier avec transport en bloc, si ce dernier est matériellement possible.

Fièvre typhoïde
Choléra
Dysenterie.
Erysipèle.

2° Des cas où il faut opérer un licenciement hâtif avec dispersion.

Rougeole

On ne licenciera que si le premier cas a pu être diagnostiqué. A la seconde poussée, il est trop tard.

3° Des cas où il faut opérer un licenciement tardif avec dispersion.

Diphtérie.
Scarlatine.

II. — Maladies transmissibles pour la prophylaxie desquelles le licenciement de l'école est impossible ou inutile.

1° Des cas où le licenciement serait utile, mais est impossible en temps opportun.

Coqueluche.

2° Des cas où le licenciement est inutile, grâce à un moyen prophylactique certain.

Variole.

3° Des cas où un isolement local de la lésion est suffisant.

Herpès tonsurant.
Favus.
Pelade.

4° Des cas où le licenciement est inutile par suite de l'inocuité de l'affection transmissible.

Varicelle.
Rubéole.
Suette.
Oreillons.

Comme *conclusion* : le licenciement, trop facilement prononcé autrefois, trop délaissé aujourd'hui, doit être ordonné dans certains cas spéciaux. En pratique, le licenciement sera considérablement réduit. Il ne doit pas cependant être abandonné.

L'Hygiène et le Sport.

145. — *Province Medicale*, 26 mars 1898.

Leçon faite pendant une suppléance à la chaire d'hygiène.

146. — Discussions au Congrès de St-Etienne 1897.

Désinfection par l'aldéhyde formique.. p. 467.

147. — Discussions au Congrès de Nantes, 1898.

Propagation de la tuberculose de l'homme aux animaux.................... p. 245.
Accidents observés chez les ouvriers employés dans les filatures de crins.... p. 297.
Epidémie de polynévrite.. p. 285.
Le pain.. p. 285.
L'enseignement de l'hygiène dans les écoles................................ p. 285.

Vœu tendant à ce que l'enseignement de l'hygiène soil confié à des médecins et dans des conditions telles que cet enseignement soit profitable. (Adopté).

De l'inspection des viandes de boucherie et de charcuterie.................. p. 294.

CHAPITRE XV

ÉTUDES D'ENSEMBLE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Plusieurs, parmi les travaux précédents, ressortent de la pathologie générale. Je n'ai groupé ici que ceux qui ont trait à des études d'ensemble.

148. — **De l'inflammation et de la gangrène.**

In *Traité de Pathologie générale de Bouchard*, tome III, 1899, 160 pages, 18 figures originales.

Ecrire une monographie de l'inflammation et de la gangrène n'est pas actuellement chose facile. Des traités relativement récents ne sont guère utiles qu'à titre historique, tellement le point de vue auquel ces questions doivent être considérées a été profondément modifié par les découvertes de ces dernières années. C'était donc un sujet presque neuf à traiter, une synthèse nouvelle à tenter avec des éléments dont beaucoup sont encore mal connus. Je n'ai laissé de côté que la question anatomo-pathologique dévolue, dans le même traité, à Letulle.

I. — Généralités. — Domaine de l'inflammation. — Histoire critique des théories. — Principales définitions proposées. — Idées qui dirigeront la rédaction des chapitres suivants.

Limites incertaines de l'inflammation. Chapitre qui se démembrera plus tard, mais qu'il faut encore traiter.

Historique en trois périodes : 1° de l'antiquité à Virchow ; 2° période de Virchow et de Cohnheim ; 3° période actuelle.

Critique des travaux d'ensemble récents. Leçons de Metchnikoff. Leçon de Bouchard.

Enumération d'idées remplaçant une définition impossible.

II. — Étiologie. Pathogénie. — Causes mécaniques, thermiques, toxiques, infectieuses.

La pathogénie est toujours la même : l'inflammation, même lorsque la cause est mécanique, est toujours un processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à une *substance soluble*. Figures empruntées à R. Tripier montrant que l'inflammation mécanique n'existe pas.

III. — Physiologie pathologique, — 1° *Hyperémie*. — Historique. — Pathogénie des modifications vasculaires. — Théorie de Bouchard. — Vaso-dilatation par ectasines. — Tracés confirmatifs d'Arloing.

2° *Exsudation inflammatoire.* — Aspect, composition, origine des exsudats. — Discussion sur l'origine de la fibrine.

3° *Rôle des cellules migratrices.*

A. — *Diapédèse.* — Expérience de Cohnheim. — Critiques à cette expérience. — Pathogénie de la diapédèse. — Discussion sur les globules blancs et l'équilibre leucocytaire.

B. — *Chimiotaxie des leucocytes.* — Expériences de Massart et Bordet, etc.

C. — *Fonctions des cellules migratrices.* — Etude approfondie de la phagocytose, de l'état bactéricide, des propriétés agglutinantes, antitoxiques des humeurs. Lutte entre les théories humorales et la théorie phagocytaire. Eclectisme actuel. Le leucocyte défend l'organisme par les deux procédés.

D. — *Leucocytose inflammatoire.*

4° *Rôle des cellules fixes des tissus.*

5° *Mécanisme des symptômes locaux et généraux.*

IV. — **Terminaisons de l'inflammation.** — Certains processus de terminaison sont étudiés plus complètement.

1° **Suppuration.**

A. — *Généralités sur le pus et la suppuration.*

B. — *Historique.*

C. — *Etiologie.* — Microbes pyogènes. Conditions favorisantes.

D. — *Pathogénie :*

Suppuration amicrobienne.

Suppuration microbienne. Phénomènes généraux. Tracés d'Arloing, de Rodet, de J. Courmont.

E. — *Physiologie pathologique :*

Spécificité de la suppuration.

Origine des globules du pus.

Pourquoi le pus ne se coagule pas, etc.

2° **Gangrène.** — Pourquoi toute la gangrène, même non inflammatoire, est traitée ici.

A. — *Nécrobiose.* — Expériences de Chauveau.

B. — *Gangrène par putréfaction d'un tissu déjà nécrobiosé.*

C. — *Gangrène septique vraie.*

V. — **Rôle de l'inflammation.** — L'inflammation constitue un effort curateur de l'organisme. Cette réaction organique n'est pas toujours utile, elle peut être nuisible.

L'effort curateur peut dépasser le but.

CHAPITRE XVI

PUBLICATIONS DIVERSES

Hystéro-épilepsie. Hémichorée rythmique croisée périodique. Pathogénie.

150. — *Lyon Médical*, 16 juin 1889.

Hystérie. Anesthésie complète sauf pour la vue et l'ouïe. Abolition du sens musculaire. Paralysie hystéro-traumatique.

151. — *Lyon Medical*, 19 mai 1889.

Mutisme hystérique avec agraphie (avec M. Lépine).

152. — *Revue de Medecine*, octobre 1891.

Contracture hystérique simulant une arthrite du genou.

153. — *Province Medicale*, 14 mars 1891.

Troubles nerveux consécutifs aux maladies infectieuses.

154. — *Province Médicale*, 21 février 1891.

Crises de spasme pharyngé chez les tabétiques.

155. — *Revue de Médecine*, 10 septembre 1894.

Le premier cas de véritable spasme pharyngé isolé chez un tabétique. Guérison. Heureux effets de la suspension.

Intoxication par l'oxyde de carbone.

156. — *Presse Médicale*, 4 avril 1891.

Sur un cas de grossesse trigémellaire.

157. — *Lyon Medical*, 2 février 1890.

Sur un cas d'ascite congénitale.

158. — *Lyon Médical*, 16 février 1890.

Tubercules cérébraux multiples. Destruction presque complète de la protubérance sans symptômes correspondants.

159. — *Soc. des Sciences Médicales*, 8 mai 1889.

Hémorrhagie méningée mortelle.

160. — *Soc. des Sciences Médicales*, 12 juin 1889.

Atrophie musculaire myopathique à type lombaire chez un adulte.

161. — *Soc. des Sciences Médicales*, avril 1891.

Arthropathies tabétiques.

162. — *Soc. des Sciences Médicales*, juin 1891.

Myxome du bras avec coque calcaire.

163. — *Soc. des Sciences Médicales*, 23 juillet 1890.

Tœnia dans le péritoine d'un singe.

164. — *Soc. des Sciences Medicales*, 9 juillet 1889.

Sarcome mélanique du sein

165. — *Soc. des Sciences Médicales*, 1893.

Cancer primitif du foie.

166. — *Soc. des Sciences Médicales*, 9 mai 1894.

A propos d'un cas d'endocardite infectieuse (avec M. Leclerc).

167. — *Soc. des Sciences Médicales*, 18 décembre 1892.

Contribution à l'étude de la pneumectomie.

168. — *Thèse* d'Omer Chevki, Lyon, 1894.

169. — *Province Médicale*, p. 295, 1894.

Nombreuses expériences sur le chien. Un quart de poumon suffit pour une survie prolongée. Expériences de spirométrie. Hypertrophie du cœur droit. Innocuité de l'opération, même chez l'homme.

De la glycosurie dans le cancer primitif du pancréas (avec M. Bret).

170. — *Province Médicale*, 8 juillet 1894.

Une observation, avec examen histologique, montrant une première période glycosurique et une seconde ictérique. L'ictère fait disparaître la glycosurie. La glycosurie de la première période tient à une hyperproduction de sucre par le foie, le pancréas étant altéré. L'apparition de l'ictère fait cesser la glycosurie, comme la ligature du cholédoque, par imprégnation de la cellule hépatique par la bile.

171. — **Revues générales publiées dans la** *Province Médicale*.

Coagulation du sang,	p. 261 et 267.	1896
Gangrène,	p. 433 et 451.	1896
Produits solubles microbiens,	p. 196.	1897
Suppuration amicrobienne,	p. 121.	1897
Suppuration microbienne,	p. 148.	1897

172. — **Analyses de travaux français et étrangers dans le** *Journal de Physiologie et Pathologie générale* (1899).

TABLE

Pages
Section I. — TITRES. . . . 5
Section II. — TRAVAUX SCIENTIFIQUES 7

Chapitre Premier. — BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE. . . . 9

Chapitre II. — TUBERCULOSE 11

Tuberculoses dues à des microbes autres que le bacille de Koch 11
Caractères des cultures du bacille de Koch. . . . 15
Tuberculoses à bacilles atténués 15
Tuberculose des mammifères et des oiseaux 16
Produits solubles vaccinants du bacille aviaire 18
Etudes sur la tuberculine primitive de Koch 19
Etudes sur la tuberculine TR de Koch 20
Etude des substances solubles des tubercules 21
Traitement de la tuberculose par les badigeonnages cutanés de gaïacol 21
Publications diverses 22

Chapitre III. — TÉTANOS 23

Du tétanos expérimental de certaines espèces animales. . 23
Essai de localisation des effets toxiques du poison tétanique sur l'appareil neuro-musculaire. — Analyse physiologique 24
Mode d'action de la toxine tétanique 26
Neutralisation *in vitro* de la toxine par le tissu des centres nerveux 29
Sort de la toxine dans l'organisme 30
Lésions nerveuses dans le tétanos 31
Influence de la dissémination de la toxine 32
De l'agglutination du bacille de Nicolaïer 33
Traitement du tétanos 33

Pages

Chapitre IV. — DIPHTÉRIE 34

Le bacille diphtérique 34
Effets hypothermisants et vaso-dilatateurs de la toxine diphtérique 34
Lésions engendrées par la toxine diphtérique 35
Fractionnement des doses 36
Influence de la splénectomie 36

Chapitre V. — STAPHYLOCOCCIE 37

Le microbe : staphylocoque pyogène 37
Produits solubles toxiques du staphylocoque 38
Produits solubles prédisposants ou vaccinants 39

Chapitre VI. — STREPTOCOCCIE 40

Le microbe : streptocoque pyogène 40
Produits solubles 41
Sérums antistreptococciques 41

Chapitre VII. — CHOLÉRA 44

Chapitre VIII. — VIBRION SEPTIQUE 44

Chapitre IX — CHAMPIGNONS PATHOGÈNES 45

Chapitre X. — PRODUITS SOLUBLES PRÉDISPOSANTS 46

Chapitre XI. — SÉCRÉTION DES CELLULES DE L'ORGANISME 49

Chapitre XII. — DU RÔLE DE LA RATE DANS LA DÉFENSE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES 50

Chapitre XIII. — LES SÉRUMS ANTICANCÉREUX 52

Chapitre XIV — PUBLICATIONS SE RAPPORTANT PLUS SPÉCIALEMENT A L'HYGIÈNE 54

Chapitre XV. — ETUDES D'ENSEMBLE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE 56

Chapitre XVI. — PUBLICATIONS DIVERSES 58

77.212. — Imp. P. LEGENDRE & Cie, rue Bellecordière, 14, Lyon.